

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"



TESIS:

**EFFECTO DE ESPIRONOLACTONA EN LA PREVENCIÓN DE
TOXICIDAD POR INHIBIDORES DE CALCINEURINA EN EL
INJERTO RENAL**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALISTA EN
NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. JOSÉ IVAN GÓMEZ VARGAS

TUTORES:

DR. JESÚS ARELLANO MARTÍNEZ.

DRA. BLANCA DE JESÚS MARTÍNEZ CHAGOLLA.

DR. LUIS ALFONSO MARISCAL RAMÍREZ.

Morelia, Michoacán. Agosto de 2014.



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. José Luis Zavala Mejía
Jefe de enseñanza e investigación

Dr. Juan Abraham Bermúdez
Jefe de servicio

Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez
Profesor titular del curso y tutor de tesis

Dr. Jesús Arellano Martínez
Tutor de tesis

Dra. Blanca de Jesús Martínez Chagolla
Tutor de tesis

Dr. José Ivan Gómez Vargas
Alumno

Dedicatoria

A los pacientes, principio y fin de mi práctica médica.

Agradecimientos

A todos aquellos que nunca me dieron la espalda, a los que siempre creyeron y los que apostaron por mí sin conocerme.

Índice

	Página
Marco Teórico	8
Planteamiento del problema	15
Pregunta de investigación	16
Justificación	16
Hipótesis de trabajo	17
Objetivos	17
Material y métodos	18
Resultados	30
Discusión	40
Conclusiones	45
Referencias bibliográficas	46
Anexos	54

Abreviaturas

A: Alto

ah: Hialinosis arteriolar

ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II

AT1: Receptor de angiotensina 1

B: Bajo

C: Cadáver

CDK-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CrS: Creatinina sérica

DP: Diálisis peritoneal

F: Femenino

FDA: Food and Drug Administration

GEFyS: glomérulo esclerosis focal y segmentaria

GN: Glomerulonefritis

HD: Hemodiálisis

HLA: Human Leukocyte Antigen

IC: Inhibidor de calcineurina

IFTA: Atrofia tubular y fibrosis intersticial

K: Potasio

M: Masculino

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

NFAT: Nuclear factor of activated T-cells

NS: No significativo

PRA: Pánel reactivo de anticuerpos

RAMA: Rechazo agudo mediado por anticuerpos

RATI: Rechazo agudo túbulointersticial

SRA: Sistema renina angiotensina

TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada

TGF-B: Factor de crecimiento transformante beta

TR: Trasplante renal

V: Vivo

Resumen

Introducción: La introducción de los inhibidores de calcineurina (IC) fue un evento trascendental en la historia de la medicina de trasplantes. Actualmente se consideran la piedra angular del tratamiento inmunosupresor ya que mejoraron los resultados del trasplante renal a corto plazo, sin embargo su potencial nefrotóxico compromete la sobrevivencia del injerto a largo plazo. Poco se ha logrado hacer para limitar la nefrotoxicidad y mejorar los resultados a largo plazo en el trasplante renal .

Objetivo: Evaluar el efecto de espironolactona en la prevención de toxicidad por inhibidores de calcineurina en el injerto renal.

Material y métodos: Se estudiaron pacientes con TR de donador vivo o cadavérico que recibieron inhibidores de calcineurina entre noviembre del 2012 y enero 2014. Fueron asignados a un grupo control o con espironolactona de acuerdo a criterio médico. En ambos grupos se evaluó la función del injerto y los cambios histológicos.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes en el análisis final, 10 mujeres (35.7%) y 18 hombres (64.3%) con edad de 25 [21-30] años. Diez pacientes (35%) recibieron espironolactona y 18 (65%) se incluyeron en el grupo control. El tiempo de seguimiento post-trasplante fue de 321 ± 160 días. No hubo diferencia entre la creatinina sérica basal y al final del seguimiento ($p=NS$) pero se observó delta de cambio de 0.03 [-0.03 a 0.09] mg/dL y 0.2 [0.08 a 0.36] mg/dL ($p=0.04$) en grupo con espironolactona y sin espironolactona, respectivamente. La tasa de filtrado glomerular estimada basal y final determinada por CKD-EPI y MDRD se mantuvo sin diferencias significativas en ambos grupos con delta de cambio significativo entre los grupos ($p=0.04$). La toxicidad crónica por inhibidores de calcineurina se observó en 1 (20%) de los pacientes con espironolactona a 287 ± 180 días postrasplante mientras que en el grupo sin espironolactona se observó en 8 (44%) a 264 ± 137 días postrasplante ($p=0.06$).

Conclusión: El uso de espironolactona puede disminuir la frecuencia de toxicidad crónica por IC y preservar función del injerto renal.

Marco teórico

La introducción de la ciclosporina fue un parteaguas en la historia del trasplante. No solo mejoró de manera dramática los desenlaces en los receptores de trasplante renal, si no que por primera vez, los trasplantes de corazón, hígado y páncreas fueron los suficientemente exitosos como para justificar su incorporación a la práctica clínica diaria¹. Coincidiendo con estos éxitos, emergieron reportes del lado oscuro del uso de la ciclosporina: nefrotoxicidad.

La primera información de que la ciclosporina podría ser nefrotóxica vino de ensayos clínicos en humanos que comenzaron en Cambridge a finales de 1970². Calne y sus colaboradores, en sus primeros años de experiencia del uso de la ciclosporina en humanos (a dosis de 15-25mg/kg/día como monoterapia), observaron que 6 de 15 pacientes tenían “anuria primaria” con deterioro de la función renal entre otras alteraciones³. La respuesta a este reporte inicial fue tan desalentadora que casi detuvo el desarrollo del agente⁴ y es que en estudios animales previos no se observó este importante efecto. Posteriormente, la administración exitosa de la ciclosporina en trasplante renal (utilizando diferentes dosis y combinaciones con otros inmunosupresores en Canadá, Denver, Houston y Minneapolis) llevaron a su aprobación por la US Food and Drug Administration (FDA) en 1983⁽⁵⁻⁹⁾.

Aunque los trasplantólogos seguían aprendiendo sobre el uso de la nueva droga, un reporte de Myers¹⁰ en Stanford sobre 2 casos de enfermedad renal crónica terminal en receptores de trasplante cardíaco que tomaban ciclosporina, hizo que casi de inmediato el pensamiento y la práctica clínica cambiaran: Debido a que el inmunosupresor más efectivo también era nefrotóxico, la principal preocupación en el uso de ciclosporina debe ser reducir su impacto en la función renal.

La explicación fisiológica de la nefrotoxicidad aguda por ciclosporina se ilustró durante la década de 1980 y resulta de la vasoconstricción dependiente de la dosis¹¹. En un estudio inicial con ratas, se administraron por vía oral altas dosis de ciclosporina (50 mg/kg), demostrando la disminución progresiva de la tasa de filtrado glomerular asociada con una reducción en el diámetro luminal de la arteriola aferente. Por lo tanto, el mecanismo propuesto de la nefrotoxicidad aguda observada fue la vasoconstricción arteriolar que condicionaba isquemia glomerular. En este y otros modelos animales los hallazgos histológicos predominantes fueron de 2 tipos: una intensa y reversible vasoconstricción arteriolar y fibrosis intersticial con atrofia tubular. Se cree que la primera predispone a esta última, siendo el enlace la distintiva lesión de hialinosis arteriolar con isquemia glomerular¹².

De estas observaciones clínicas y de laboratorio emergió un paradigma: dos síndromes básicos de nefrotoxicidad por ciclosporina que evolucionan en tándem, con vasoconstricción reversible responsable de la hipertensión y disminución en la tasa de filtrado glomerular que con el tiempo condicionan enfermedad renal crónica o falla del injerto renal.

La pregunta planteada en la década de los años 80 era si el daño renal observado en los primeros meses de trasplante se convertiría en irreversible con el tiempo. Debido a que la ciclosporina se ha utilizado durante un tiempo mucho más largo, la mayoría de los datos en este campo se refieren a este fármaco, sin embargo los efectos de tacrolimus se consideran similares. Las primeras experiencias con la nefrotoxicidad por ciclosporina sugirieron que este fenómeno es atribuible a los cambios funcionales y por lo tanto era reversible¹³⁻¹⁵. Esta disfunción renal reversible, mediada por factores hemodinámicos es ahora reconocida como "nefrotoxicidad aguda por inhibidores de calcineurina". Sin embargo, en 1984, Myers y sus colaboradores fueron los primeros en demostrar que el uso a largo

plazo de la ciclosporina en pacientes con trasplante de corazón se asociaba no sólo con una disminución reversible del FG, sino también con el deterioro de la función renal irreversible como consecuencia de lesiones túbulo intersticiales y gloméruloesclerosis progresivas¹⁰; a este fenómeno se le llamó "nefrotoxicidad crónica por inhibidores de calcineurina". Estos efectos crónicos del uso de ciclosporina a largo plazo fueron confirmados luego por otros investigadores, tanto para ciclosporina¹⁶⁻¹⁸ como tacrolimus^{19,20}.

Las lesiones agudas asociadas con el uso de inhibidores de calcineurina son arteriopatía aguda, vacuolización tubular isométrica y microangiopatía trombótica. Las lesiones asociadas a toxicidad crónica son fibrosis intersticial y atrofia tubular típicamente en bandas, hialinosis medial de arteriolas, gloméruloesclerosis global, gloméruloesclerosis focal y segmentaria, hiperplasia del aparato yuxtaglomerular y microcalcificaciones tubulares²¹.

Los mecanismos que subyacen a la nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina han sido objeto de considerable estudio en los últimos años. Como se comentó, a fines de los años 80 estaba claro que había una reducción de filtrado glomerular y flujo plasmático renal que eran dependientes de la dosis²². Varios estudios indican que la disfunción vascular es resultado de un aumento en los factores vasoconstrictores que incluyen endotelina y tromboxano y la activación del sistema renina angiotensina, así como una reducción de los factores vasodilatadores como la prostaciclina, prostaglandina E₂, y el óxido nítrico²³⁻²⁵. Además, la formación de radicales libres juega un papel en la nefrotoxicidad aguda por inhibidores de calcineurina, así como la activación del sistema nervioso simpático en riñones nativos. Actualmente no se sabe si estos efectos están relacionados con mecanismos dependientes de calcineurina/NFAT, pero las similitudes entre la ciclosporina y tacrolimus, que tienen una estructura molecular y sitio de unión intracelular diferentes, pero un perfil de toxicidad similar, sugieren que este puede ser el caso.

Entre otros fenómenos ya comentados, la ciclosporina produce la activación del sistema renina angiotensina, por efectos directos sobre las células yuxtaglomerulares²⁶ y por efectos indirectos de la vasoconstricción arteriolar secundaria a la disminución de factores vasodilatadores y aumento de endotelina²⁷. Debido a la activación del sistema renina angiotensina se reduce el flujo sanguíneo renal a través de la acción de la angiotensina II²⁸ y este mecanismo representa un círculo vicioso que amplía aún más los cambios hemodinámicos renales asociadas con el uso de inhibidores de calcineurina. Además, se ha observado una asociación entre el uso de ciclosporina y el reclutamiento de células que contienen renina en las arteriolas aferentes tanto en ratas²⁹ como en seres humanos³⁰. El aumento de la secreción de renina asociado con la inhibición de la calcineurina es visto en algunas ocasiones como hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, que se observa típicamente en los estados de la estimulación crónica de la renina³¹.

Por otra parte, la ciclosporina no sólo conduce a la activación del SRA, también aumenta los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II en células del músculo liso por su influencia en los almacenes intracelulares de calcio, mantenimiento del fenotipo de células del músculo liso y la contractilidad³². La angiotensina II no sólo contribuye con sus acciones hemodinámicas en la nefrotoxicidad aguda por inhibidores de calcineurina, también tiene efectos pleiotrópicos como la liberación de aldosterona, la estimulación de transporte tubular, efectos proinflamatorios, y acciones estimuladoras de crecimiento y profibróticas que están mediadas principalmente por los receptores AT₁ y la inducción de TGF-B³³.

La activación del sistema renina angiotensina, por lo tanto, no sólo es importante por su contribución hemodinámica a la nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, también promueve

directamente la fibrosis intersticial y nefrotoxicidad crónica por estos fármacos tal y como se ha demostrado en modelos animales^{34,35}.

La observación de que la depleción de sal (conduce la activación del sistema renina angiotensina) es esencial para tener toxicidad crónica por inhibidores de calcineurina apoya el importante papel de la activación del sistema renina angiotensina y la generación de angiotensina II³⁶. Sin embargo, se debe mencionar que los mecanismos de nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina observados en ratas depletadas de sal, no se superpone completamente a la fisiopatología de la nefrotoxicidad crónica por inhibidores de calcineurina en humanos. El aumento de aldosterona debido a la activación del sistema renina angiotensina también podría por sí mismo agravar la fibrosis intersticial a través de la producción de factores de crecimiento como TGF- β , especies reactivas de oxígeno así como la inhibición de la degradación de la matriz extracelular, como se ha revisado recientemente por Remuzzi y sus colaboradores³⁷.

En relación a la prevención y tratamiento de la nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, es obvio que al evitar la administración de los inhibidores de calcineurina en los protocolos de inmunosupresión impedirá el desarrollo de nefrotoxicidad secundaria. Sin embargo, la exclusión de estos fármacos condiciona que los regímenes de inmunosupresión se queden cortos para preservar la función del injerto debido a una profilaxis inadecuada para rechazo agudo. Suspender la administración de los inhibidores de calcineurina puede ser una mejor opción, estos medicamentos se administrarían durante el período de alto riesgo el rechazo tras el trasplante y posteriormente se realizaría la conversión a agentes menos nefrotóxicos antes de que ocurra un daño renal irreversible³⁸⁻⁴⁰. Por último, los regímenes inmunosupresores no nefrotóxicos más recientes como la combinación de mofetil micofenolato y bloqueo de la coestimulación (belatacept), ofrecen excelentes resultados a corto

plazo⁴¹, pero se necesita de un seguimiento a largo plazo en más pacientes para validar estos resultados alentadores.

Existe un interés creciente en los protocolos de minimización de los inhibidores de calcineurina en los que las dosis de ciclosporina o tacrolimus se ajustan a los niveles terapéuticos más bajos, tanto para los protocolos de inmunosupresión de novo a partir del momento del trasplante y para la terapia de rescate después de la detección de daño histológico o disfunción renal atribuida a nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina³⁸. Estos enfoques parecen ser relativamente seguros^{38,39}, especialmente cuando el mofetil micofenolato se combina con tacrolimus⁴². Al reducir al mínimo los niveles de los inhibidores de calcineurina, la nefrotoxicidad puede ser parcialmente evitada, pero ha quedado claro que el aumento del riesgo de rechazo podría aniquilar estos efectos positivos.

Un enfoque alternativo podría ser mantener a los inhibidores de calcineurina en los regímenes inmunosupresores por sus excelentes efectos de prevención de rechazo, y añadir una terapia más específica para prevenir o tratar la nefrotoxicidad. Dado el esclarecimiento gradual de los mecanismos moleculares y fisiológicos subyacentes a la nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, una terapia más específica se está convirtiendo en una opción latente. Una de estas opciones es el bloqueo del sistema renina angiotensina. El papel fundamental de la activación del sistema renina angiotensina en la fisiopatología de la toxicidad por inhibidores de calcineurina podría sugerir que la inhibición de este sistema impedirá su desarrollo. Los efectos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina II sobre la nefrotoxicidad inducida por inhibidores de calcineurina han sido ampliamente estudiados. En modelos animales se demostró que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II pueden prevenir la fibrosis intersticial inducida por ciclosporina y mejorar la función

renal⁴³⁻⁴⁵. En humanos, la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina reduce la nefrotoxicidad asociada al uso de ciclosporina⁴⁶ y las alteraciones del sistema cardiovascular observado generalmente en pacientes con trasplante renal⁴⁷. También en humanos, el losartán demostró que disminuye significativamente los niveles plasmáticos de TGF- β y endotelina^{48,49}. El aclaramiento de creatinina, sin embargo, tiende a ser menor con la adición de losartán probablemente por los efectos hemodinámicos del bloqueo del receptor de la angiotensina II^{48,49}. Por tanto, no está claro si el tratamiento concomitante con ARA II es capaz de frenar la progresión de la nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina en humanos. Finalmente y como se observó en modelos animales, el tratamiento con espironolactona también podría derogar muchos efectos del sistema renina angiotensina y otros más mediados por aldosterona en la toxicidad por inhibidores de calcineurina^{50,51}.

No hay estudios en humanos que estén disponibles en donde se evalúe espironolactona para prevenir el desarrollo de la nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina.

La amplia aceptación del paradigma de la nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina ha jugado un papel muy importante en la evolución de la inmunosupresión del trasplante, incluyendo los múltiples intentos de los últimos 25 años por reducir la intensidad o la duración de la exposición a estos agentes. Para el año 2003, tal y como lo hizo Nankivell, fue posible concluir que en el trasplante renal la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina es la causa principal de la lesión histológica tardía y disminución progresiva de la función renal⁵². En el trasplante de otros órganos, varios autores llegaron a la conclusión de que la causa predominante de enfermedad renal es el uso a largo plazo de los inhibidores de la calcineurina⁵³. Aunque la comprensión de los mecanismos patogénicos de la nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina ha evolucionado con el tiempo, su implicación clínica ha quedado establecida desde hace

varios años: El uso a largo plazo de esta terapia induce lesiones progresivas en el riñón⁵⁴.

Planteamiento del problema

La introducción de los inhibidores de calcineurina y particularmente de la ciclosporina, fue un evento trascendental en la historia del trasplante de órganos. Mejoró de manera dramática los desenlaces en los receptores de injerto renal y también fueron exitosos por primera vez los trasplantes de corazón, hígado y páncreas. De manera concomitante a estos éxitos, surgieron reportes del lado oscuro de este fármaco: nefrotoxicidad. Casi de inmediato, el pensamiento y la práctica clínica cambiaron: Porque nuestro inmunosupresor más efectivo también es también nefrotóxico, una o la principal preocupación en el uso de ciclosporina debe ser la reducción de su impacto en la función renal. Ahora, un cuarto de siglo más tarde, la ciclosporina y su contraparte más nueva, tacrolimus, siguen siendo los inmunosupresores más eficaces y ampliamente utilizados pero continuamos haciendo frente a la nefrotoxicidad, luchando por encontrar alternativas aceptables.

Desde la aparición de los inhibidores de calcineurina los resultados del trasplante renal a corto plazo han mejorado substancialmente, sin embargo a largo plazo no ha mejorado la sobrevivencia de los injertos, esto se debe al potencial nefrotóxico de los mismos. Poco se ha logrado hacer para limitar su potencial nefrotóxico y mejorar los resultados a largo plazo en el trasplante renal.

Los trastornos funcionales renales que acompañan el daño estructural están asociados con la vasoconstricción, debido a una posible activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II disminuye la progresión de la esclerosis glomerular y fibrosis intersticial en modelos experimentales de varias nefropatías incluyendo nefrotoxicidad por ciclosporina. Aunque no había sido de

interés hasta hace poco, la aldosterona es un mediador importante del sistema renina-angiotensina y de daño renal como ha sido demostrado en estudios recientes. Por esta razón la finalidad de este estudio es investigar el efecto de la espironolactona, un antagonista de los receptores de aldosterona, sobre la nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina en el injerto renal en nuestra población de pacientes trasplantados. El potencial impacto benéfico de esta intervención sobre los pacientes trasplantados de nuestra unidad se traduce mejor expectativa en la sobrevida a largo plazo del injerto renal.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto de espironolactona en la prevención de toxicidad por inhibidores de calcineurina en el injerto renal?

Justificación

La nefrotoxicidad aguda y crónica asociada a los inhibidores de calcineurina se presenta en el 36% y 12%, respectivamente, de nuestros pacientes trasplantados en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” a un año post-trasplante en biopsias protocolizadas. Esta toxicidad se asocia con alteraciones estructurales y funcionales que ocasionan una disminución en la función y sobrevida a largo plazo del injerto renal. Se ha observado un potencial efecto protector de la espironolactona en el desarrollo de nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina en modelos experimentales y por esta razón es conveniente investigar y establecer los resultados de esta intervención en la población de pacientes trasplantados en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” con la finalidad de mejorar los desenlaces a largo plazo en la función del injerto renal.

Hipótesis de trabajo

H1: La espironolactona previene la toxicidad por inhibidores de calcineurina en el injerto renal

H0: La espironolactona no previene la toxicidad por inhibidores de calcineurina en el injerto renal.

Objetivos

Objetivo general:

Evaluar el efecto de espironolactona en la prevención de toxicidad por inhibidores de calcineurina en el injerto renal.

Objetivos específicos:

1. Revisar los expedientes de pacientes trasplantados de riñón en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” durante el periodo de estudio para conocer la función del injerto renal en pacientes que hayan tomado espironolactona y los que no la hayan tomado.
2. Revisar el total de reporte de biopsias de injerto renal tanto indicadas como protocolizadas de los pacientes incluidos en el estudio para identificar toxicidad por inhibidores de calcineurina y otros diagnósticos histológicos.
3. Establecer la asociación entre los niveles séricos del inhibidor de calcineurina y la toxicidad en el tejido del injerto renal.
4. Evaluar los efectos adversos atribuibles al uso de espironolactona.

Material y métodos

Universo o población

Pacientes con trasplante renal de donador vivo o cadavérico que reciban inhibidores de calcineurina.

Muestra

Pacientes trasplantados de donador vivo o cadavérico que recibieron inhibidores de calcineurina noviembre del 2012 y enero 2014 en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”.

Grupo control

Expedientes de pacientes trasplantados de donador vivo o cadavérico que recibieron inhibidores de calcineurina sin espironolactona entre noviembre del 2012 y enero 2014 en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”.

Grupo de tratamiento

Expedientes de pacientes trasplantados de donador vivo o cadavérico entre noviembre del 2012 y enero del 2014 en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” que recibieron espironolactona para prevención de nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina.

Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes de ambos géneros con edad entre los 18 a 65 años que hayan sido trasplantados de riñón entre noviembre del 2012 y enero 2014 y que reciban esquema de inmunosupresión a base de inhibidores de calcineurina con o sin espironolactona.

Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes trasplantados de riñón en otra fecha diferente al periodo de estudio.

Expedientes de pacientes trasplantados en el periodo de estudio que no reciban esquema de inmunosupresión a base de inhibidores de calcineurina.

Criterios de eliminación

Expedientes incompletos o extraviados de pacientes trasplantados en el periodo de estudio.

Expedientes de pacientes que hayan perdido seguimiento en el periodo de estudio.

Expedientes de pacientes sin una biopsia de injerto renal en el periodo de estudio.

Procedimientos

Se elaboró una base de datos con los datos clínicos y de laboratorio registrados en el expediente durante en el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio.

Se revisaron los resultados de la biopsia del injerto renal en una base de datos diseñada específicamente para el presente estudio.

Fuentes de información

Expediente clínico, reporte de biopsia percutánea de injerto renal y formato electrónico de captura de datos especialmente diseñado para este estudio.

Diseño experimental

Se diseñó un estudio retrospectivo comparativo entre 2 grupos que de acuerdo a decisión clínica del médico tratante, se determinó que recibieran o no espironolactona.

La espironolactona de acuerdo a las practicas del servicio de nefrología se inició a una dosis de 25-50mg/dia al octavo dia después del trasplante en caso de tener función adecuada del injerto renal.

Una vez egresado, los pacientes tuvieron un seguimiento estandarizado en la consulta externa de nefrología de la siguiente manera: una consulta semanal durante el primer mes postrasplante; posteriormente cada 2 semanas durante el segundo mes postrasplante; después cada mes hasta cumplir un año de trasplantado y finalmente cada 2 meses.

En cada una de las consultas se realizaron medición antropométrica, se evaluaron signos vitales y parámetros bioquímicos de acuerdo a lo contemplado en el formato de seguimiento que se realiza a todo paciente trasplantado en el servicio de nefrología (Formato 1). Habitualmente a todos los pacientes trasplantados se les programa una biopsia renal protocolizada a los 6 meses post-trasplante o en cualquier momento que se considere necesaria por deterioro en la función del injerto renal (biopsia indicada).

El tejido renal fue revisado por la nefropatóloga de la institución quien fue la encargada de emitir el diagnóstico histopatológico de acuerdo a la clasificación de Banff 2011(Formato 2).

De los expedientes de cada uno de los pacientes, se obtuvieron y agruparon los valores de creatinina basal, final y promedio durante el seguimiento; también se calcularon las medianas y el delta de creatinina para las cifras basal y final. De igual manera, para la TFGe por CKD-EPI y MDRD se obtuvieron las determinaciones basales, finales y promedio. Se calcularon las medianas y el delta para las cifras basales y finales de cada una de las ecuaciones.

Los datos obtenidos de los expedientes clínicos y reportes de patología se vaciaron en una base de datos electrónica diseñada para este estudio (Formato 3).

Definición de criterios y variables

Inhibidor de calcineurina.- Fármaco inhibidor de la calcineurina empleado dentro del esquema de inmunosupresión crónica después del trasplante renal (ciclosporina o tacrolimus).

Niveles séricos de inhibidor de calcineurina.- Medición de la concentración en suero 12h después de la administración de ciclosporina o tacrolimus (C_0) y expresado en ng/mL.

Biopsia renal.- Procedimiento percutáneo y guiado con ultrasonido en tiempo real que consiste en separar del injerto renal una porción de tejido para establecer o confirmar un diagnóstico.

Biopsia renal protocolizada.- Biopsia realizada 6, 12 meses y anualmente después del trasplante renal cuando la función del injerto se mantiene estable.

Biopsia renal indicada.- Biopsia realizada en el momento que el paciente presenta disfunción aguda del injerto.

Biopsia de seguimiento.- Última biopsia efectuada a un paciente con más de una biopsia de injerto durante su evolución postrasplante.

Última biopsia.- Última biopsia efectuada a un paciente durante su seguimiento. En paciente con una sola biopsia, ésta se incluirá como última biopsia.

Delta de creatinina.- Resultado de restar la última cifra de creatinina registrada durante el seguimiento a la cifra de creatinina registrada al mes del trasplante renal.

Delta de $CKD-EPI_{Cr}$.- Resultado de restar la última cifra de TFGe por $CKD-EPI_{Cr}$ registrada durante el seguimiento a la cifra de TFGe por $CKD-EPI_{Cr}$ registrada al mes del trasplante renal.

Delta de $MDRD_{Cr}$.- Resultado de restar la última cifra de TFGe por $MDRD_{Cr}$ registrada durante el seguimiento a la cifra de TFGe por $MDRD_{Cr}$ registrada al mes del trasplante renal.

Sobrevida libre de toxicidad crónica.- Pacientes que no presentaron toxicidad crónica por inhibidores de calcineurina durante el periodo de seguimiento.

Sobrevida libre de rechazo.- Pacientes que no presentaron rechazo celular o mediado por anticuerpos durante el periodo de seguimiento.

Variables intervinientes de acuerdo a objetivos específicos

Variable	Definición operativa	Tipo	Unidad de medida
Edad del receptor	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Numérica continúa	Años
Género del receptor	Diferenciación sexual	Cualitativa Dicotómica	Masculino Femenino
Presión arterial	Cifra que corresponda con la fase 1 y parte media de las fases 4 y 5 de los ruidos de Korotkoff	Numérica continua	mmHg
Tipo de terapia sustitutiva de la función renal	Ultima modalidad de diálisis hasta el momento en recibir un trasplante renal	Nominal	Hemodiálisis, Diálisis peritoneal
Tipo de donador del injerto renal	Fuente del órgano trasplantado	Nominal	Vivo relacionado Vivo no relacionado Fallecido
Riesgo inmunológico	Panel reactivo de anticuerpos mayor o menor de 5% (alto o bajo respectivamente) para HLA clase I y II	Cualitativa dicotómica	Alto/Bajo
Función retardada del injerto renal	Necesidad de diálisis en la primera semana después del trasplante renal.	Cualitativa dicotómica	Si/No

Función del injerto	Determinación de la tasa de filtración glomerular estimada por CKD-EPI _{Cr}	Numérica	mL/min
Disfunción aguda del injerto	Un incremento en la creatinina basal igual o superior al 15% sin una causa infecciosa u obstructiva aparente	Cualitativa dicotómica	Si/No
Creatinina	Compuesto químico medido en sangre que correlaciona con el funcionamiento del injerto renal	Numérica continua	mg/dL
Creatinina basal	Cifra de creatinina sérica observada después del primer mes de postrasplante y que se presenta en más de 80% de las determinaciones posteriores.	Numérica continua	mg/dL
Creatinina Final	Cifra de creatinina sérica observada al final del seguimiento.	Numérica continua	mg/dL
Proteinuria	Medición de las proteínas eliminadas en orina de 24h y expresada en índice proteinuria/creatinuria	Numérica continua	G/G
Pérdida de injerto	TFG < 15 ml/min	Cualitativa Dicotómica	Si/No
Pérdida de seguimiento	Ausencia en 2 o más de sus consultas	Cualitativa Dicotómica	Si/No

Descripción histológica de la biopsia de injerto	Clasificación de Banff	Nominal	Diagnóstico
Toxicidad aguda por inhibidores de calcineurina	Cambios histológicos caracterizados por microangiopatía trombótica en glomérulos y/o vacuolización isométrica y/o mitocondrias gigantes del epitelio tubular y edema focal intersticial	Cualitativa dicotómica	Si/No
Toxicidad crónica por inhibidores de calcineurina	Cambios histológicos caracterizados por cambios arteriolares con hialinosis de la capa media que puede ser focal o transmural y/o IFTA >10%	Cualitativa dicotómica	Si/No
Microangiopatía trombótica	Lesión histológica glomerular y arteriolar caracterizada por trombos de fibrina al interior de la luz del capilar glomerular o arteriolar	Cualitativa dicotómica	Si/No
Sobrevida libre de toxicidad crónica	Pacientes que no presentaron toxicidad crónica por inhibidores de calcineurina durante el periodo de seguimiento	Cualitativa dicotómica	Si/No

Sobrevida libre de rechazo	Pacientes que no presentaron rechazo celular o mediado por anticuerpos durante el periodo de seguimiento	Cualitativa dicotómica	Si/No
Niveles séricos de inhibidor de calcineurina	Medición de la concentración en suero 12h después de la administración de ciclosporina o tacrolimus (C_0)	Numérica continua	Ng/mL
Potasio	Elemento químico medido en sangre que puede estar influenciado por el uso de espironolactona	Numérica continua	mEq/L
Hiperkalemia	K mayor a 5mEq/L	Cualitativa dicotómica	Si/No

Análisis estadístico

Las variables numéricas se expresan como promedio \pm desviación estándar y mediana con rango intercuartil, mientras que las variables nominales se expresan como proporción.

Para evaluar diferencias entre las variables nominales entre los distintos subgrupos se utilizó prueba Chi cuadrada. El análisis de las diferencias de variables numéricas entre los dos grupos con distribución normal se efectuó mediante prueba *t* de Student y con distribución no paramétrica mediante prueba exacta de Fisher.

El análisis de sobrevida para los diferentes desenlaces (toxicidad crónica y rechazo de injerto renal) se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier y se evaluaron las diferencias entre los grupos mediante prueba Log Rank.

Se consideró estadísticamente significativo a un valor de *p* menor de 0.05.

Para el análisis estadístico se utilizó SPSS versión 20 para Windows y la base de datos fue nidada en Excel 2013.

Consideraciones éticas y prevención de riesgos

Este proyecto se realizó en pleno cumplimiento de las exigencias normativas y éticas que se establecen para la investigación clínica en la Ley General de Salud en materia de investigación. El manejo de expedientes dentro de la institución se hará solamente bajo autorización de las autoridades competentes en materia de manejo y consulta del expediente clínico. Será incluida la aprobación del proyecto por parte del comité de bioética del Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”.

De acuerdo a la normativa del servicio, la espironolactona se usa como adyuvante para limitar el daño por toxicidad asociada a inhibidores de calcineurina. Cada paciente recibe información por parte del personal médico involucrado de los potenciales riesgos así como la finalidad de la administración de espironolactona y aunque este fármaco no ha sido usado en estudios con humanos para prevenir nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, los modelos animales muestran un ligero incremento en las cifras séricas de potasio así como efectos funcionales y estructurales benéficos; en humanos con insuficiencia cardíaca en los que se ha usado espironolactona los efectos adversos han sido náuseas, vómito, dolor abdominal, espasmos musculares, diarrea, cefalea, somnolencia, mareo, ginecomastia, mastalgia, disfunción eréctil, irregularidades menstruales, fiebre, prurito, erupciones cutáneas, hiperkalemia, acidosis metabólica, hiperuricemia, gastritis.

Los datos de cada uno de los enfermos fueron manejados con estricta confidencialidad. Se autorizó consentimiento informado para cada biopsia renal efectuada y antes del procedimiento se realizó una consulta médica en donde se evaluaron parámetros clínicos y bioquímicos para establecer que el paciente estaba en condiciones de ser sujeto a biopsia percutánea de injerto renal.

Resultados

En el análisis final se incluyeron a 28 de los 40 pacientes trasplantados durante el período de estudio (figura 1), los motivos de eliminación de 12 pacientes fueron: 2 por defunción con injerto funcional a los 3 días y 2 meses pos-trasplante, 2 por continuar seguimiento en otro hospital y 8 porque no fue posible realizarles biopsia renal por distintas razones.

El tiempo de seguimiento post-trasplante renal promedio fue 321 ± 160 días. La distribución del grupo de estudio por género fue 10 mujeres (35.7%) y 18 hombres (64.3%) con una mediana de edad de 25 [21-30] años. Nueve (32.1%) trasplantes fueron de donador cadavérico y 19 (67.9%) de donador vivo. El tiempo promedio de duración de la terapia de remplazo renal antes del trasplante fue de 34.9 meses, 20 pacientes estaban en hemodiálisis y 8 en diálisis peritoneal antes del trasplante.

De los 28 pacientes incluidos, 10 (35%) recibieron espironolactona y 18 (65%) se incluyeron en el grupo control. Las características basales ambos grupos se muestran en la tabla 1.

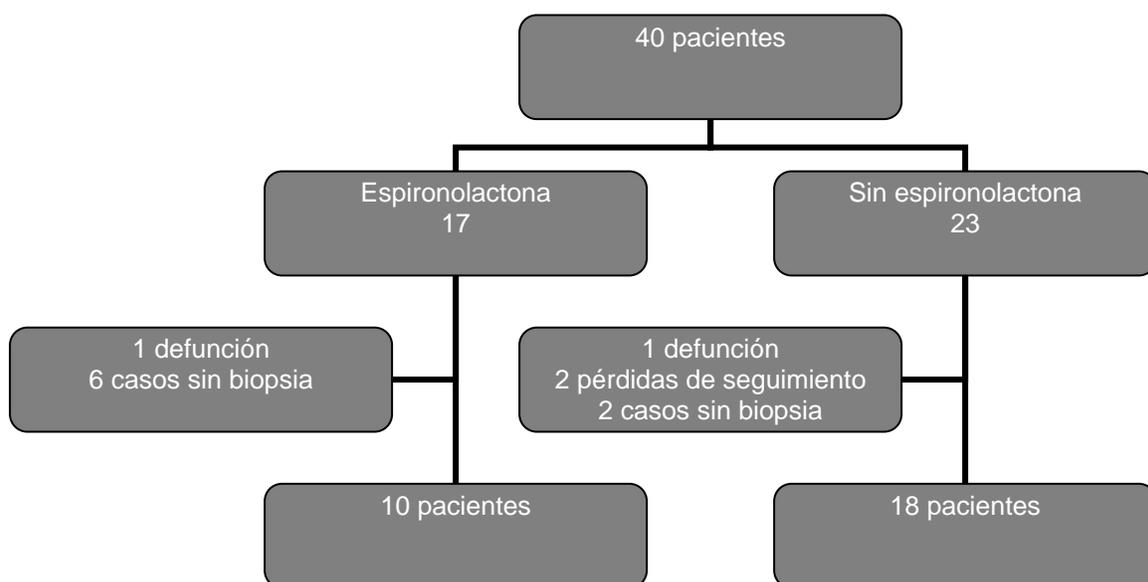


Figura 1. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio.

En el grupo con espironolactona hubo 5 (50%) mujeres y 5 (50%) hombres con mediana de edad 25 [23-26] años, mientras que en el grupo control 5 (28%) y 13 (72%) ($p=NS$), respectivamente; con mediana de edad 25 [21-32] años ($p=NS$). En relación a la etiología de la enfermedad renal crónica, fue desconocida en 7 (70%) y 15 (83%), glomerulonefritis paucimune 1 (10%) y 2 (11%), glomerulosclerosis focal y segmentaria 1 (10%) y 1 (6%), litiasis renal en 1 (10%) y ninguno de los pacientes con espironolactona y control, respectivamente ($p=NS$).

De los pacientes trasplantados que recibieron espironolactona 3 (30%) estaban en diálisis peritoneal y 7 (70%) en hemodiálisis, mientras que en el grupo control 5 (28%) estaban en diálisis peritoneal y 13 (72%) en hemodiálisis ($p=NS$).

Ocho (80%) pacientes recibieron un injerto de donante vivo y 2 (20%) de donante cadavérico en el grupo con espironolactona y en el grupo control 11 (61%) pacientes recibieron un injerto de donante vivo y 7 (39%) de donante cadavérico ($p=NS$). El riesgo inmunológico se catalogó como bajo en 3 (30%) y 6 (33%) y alto en 7 (70%) y 12 (67%) pacientes del grupo con espironolactona y control, respectivamente ($p=NS$).

La etiología de la enfermedad renal crónica terminal no fue determinada en 21 (75%) pacientes; glomerulonefritis paucimune en 3 (10%) pacientes; glomerulonefritis focal y segmentaria en 2 (7%) pacientes; glomerulonefritis membranoproliferativa en 1 (4%) paciente y litiasis en 1 (4%) paciente.

En base al riesgo inmunológico, 9 pacientes (32.1%) fueron considerados de bajo riesgo ($PRA \leq 5\%$) y 19 (67.9%) de alto riesgo ($PRA > 5\%$).

Tabla 1. Características demográficas previas al trasplante renal.

	GRUPO CON ESPIRONOLACTONA n: 10	GRUPO SIN ESPIRONOLACTONA n: 18	p
EDAD (años)	25 [23-26]	25 [21-32]	NS
GENERO M/F (%)	5/5 (50/50)	13/5 (72/2)	NS
ETIOLOGÍA (%)			
ND	7 (70)	15 (83)	NS
GN paucimune	1 (10)	2 (11)	NS
GEFyS	1 (10)	1 (6)	NS
Litiasis	1 (10)	0	NS
TERAPIA SUSTITUTIVA (%)			
HD	7 (70)	13 (72)	NS
DP	3 (30)	5 (28)	NS
TIPO DE DONADOR V/C (%)	8/2 (80/20)	11/7 (61/39)	NS
RIESGO INMUNOLÓGICO (A/B)	7/3 (70/30)	12/6 (67/33)	NS

ND: no determinada, GN glomerulonefritis, GEFyS: glomerulonefritis focal y segmentaria, HD hemodiálisis, DP: diálisis peritoneal, V: donante vivo, C: donante cadavérico; A: riesgo inmunológico alto, B: riesgo inmunológico bajo; NS: no significativo.

Inmunosupresión

El 100% de los pacientes recibió inducción a la inmunosupresión con basiliximab, metilprednisolona y ácido micofenólico.

El mantenimiento de la inmunosupresión fue con triple esquema a base de prednisona, ácido micofenólico e inhibidor de calcineurina. En relación al inhibidor de calcineurina 18 (64%) pacientes recibieron ciclosporina microemulsión y 10 (36%) tacrolimus. En aquellos que recibieron ciclosporina la dosis promedio durante el tiempo de seguimiento fue de 248 ± 19 mg/día, dosis ponderal de 3.9 ± 0.51 mg/kg/día y niveles sanguíneos del fármaco en 180 ± 40.93 ng/mL. Mientras que los pacientes que recibieron tacrolimus tenían una dosis promedio durante el tiempo de seguimiento de 5.4 ± 1.5 mg/día, dosis

ponderal de 0.10 ± 0.02 mg/kg/día y niveles sanguíneos de 8.5 ± 3.2 ng/mL.

En los pacientes con espironolactona y sin espironolactona que recibieron ciclosporina la dosis promedio durante el tiempo de seguimiento fue de 253 ± 18 y 245 ± 20 mg/día ($p=NS$), dosis ponderal de 3.8 ± 0.6 y 4.0 ± 0.5 mg/kg/día ($p=NS$) con niveles sanguíneos del fármaco en 169 ± 29 y 185 ± 46 ng/mL ($p=NS$), respectivamente; mientras que en los que recibieron tacrolimus la dosis promedio durante el tiempo de seguimiento fue de 5 ± 0.99 y 5.6 ± 1.84 mg/día ($p=NS$), dosis ponderal de 0.10 ± 0.02 y 0.10 ± 0.03 mg/kg/día ($p=NS$) con niveles sanguíneos del fármaco en 8.1 ± 3.1 y 8.7 ± 3.6 ng/mL ($p=NS$), respectivamente.

Evolución clínica

Durante el seguimiento la presión arterial sistólica y diastólica promedio fue 124 [120/136] mmHg y 73 [66-85] mmHg en el grupo con espironolactona y 126 [116-135] mmHg y 76 [70-80] mmHg en el grupo sin espironolactona ($p=NS$), respectivamente. Seis (60%) pacientes con espironolactona y 13 (72%) sin espironolactona requirieron antihipertensivos después del trasplante ($p=NS$) y al final del período de seguimiento sólo 2 (20%) y 4 (22%) pacientes tomaban 1 fármaco antihipertensivo del grupo con espironolactona y sin espironolactona ($p=NS$), respectivamente.

La creatinina sérica basal (1 mes post-trasplante) fue 1.2 [1.0-1.4] mg/dL y 1.1 [0.9-1.4] mg/dL ($p=NS$) y al final del seguimiento fue 1.2 [1.0-1.5] mg/dL y 1.2 [1-1.6] mg/dL ($p=NS$) con delta de cambio del basal a la última creatinina de 0.03 [-0.03 a 0.09] mg/dL y 0.2 [0.08 a 0.36] mg/dL ($p=0.04$) en grupo con espironolactona y sin espironolactona, respectivamente (**figura 2**). La tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI y MDRD basal fue 73 [67-87] mL/min/1.73m² y 67 [63-81] mL/min/1.73m² en el grupo con

espironolactona mientras que en el grupo control fue 87 [60-113] mL/min/1.73m² y 82 [58-108] mL/min/1.73m² (p=NS para ambas) y al final del seguimiento fue 67 [62-80] mL/min/1.73m² y 63 [60-73] mL/min/1.73m² en el grupo con espironolactona mientras que en el grupo control fue 71 [53-91] mL/min/1.73m² y 68 [51-85] mL/min/1.73m² (p=NS para ambas) con delta de cambio del basal a la última estimación de filtrado glomerular de -2 [-10 a 1.0] ml/min/1.73m² y -2 [-9 a 1.0] ml/min/1.73m² en grupo con espironolactona y de -18 [-28 a -6] ml/min/1.73m² y -16 [-31 a -6] ml/min/1.73m² en grupo sin espironolactona (p=0.04 y p=0.04), respectivamente (**tabla 2**) (**figura 3 y 4**).

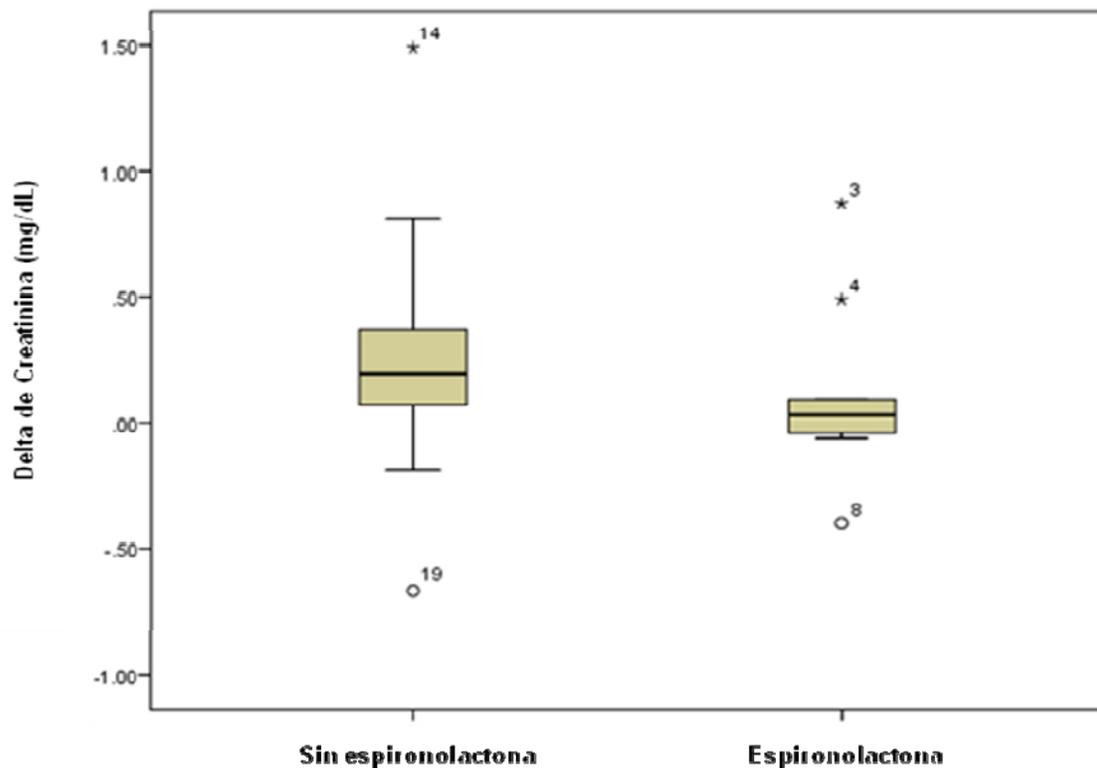


Figura 2. Comparación del delta de las medianas de creatinina entre los grupos de estudio.

Tabla 2. Evolución en la función del injerto

	Con espironolactona			Sin espironolactona		
	Basal	Final	Delta	Basal	Final	Delta
Cr	1.22 [1.03-1.38]	1.22 [1.02-1.51]	0.03* [-0.03 a 0.09]	1.13 [0.87-1.4]	1.2 [1.02-1.57]	0.20 [0.08-0.36]
CKD-EPI_{Cr}	73 [67-87]	67 [62-80]	-2* [-10 a 1]	87 [60-113]	71 [53-91]	-18 [-28 a -6]
MDRD_{Cr}	67 [63-81]	63 [60-73]	-2* [-9 a 1]	82 [58-108]	68 [51-85]	-16 [-31 a -6]

*p=0.04 para la comparación del delta con espironolactona y sin espironolactona.

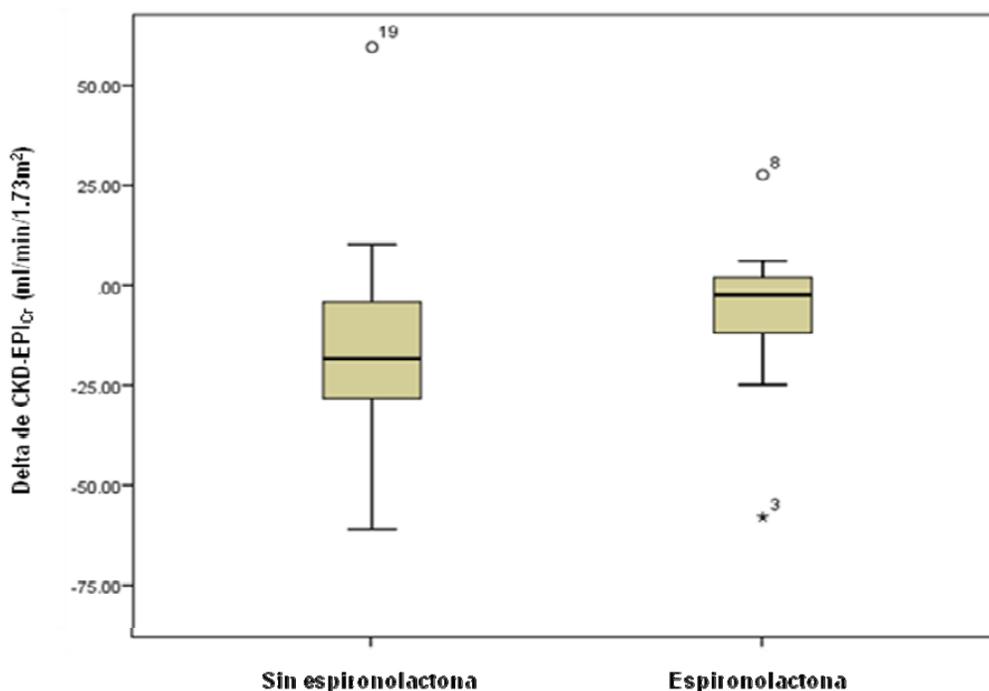


Figura 3. Comparación del delta de las medianas de CKD-EPI_{Cr} entre los grupos de estudio.

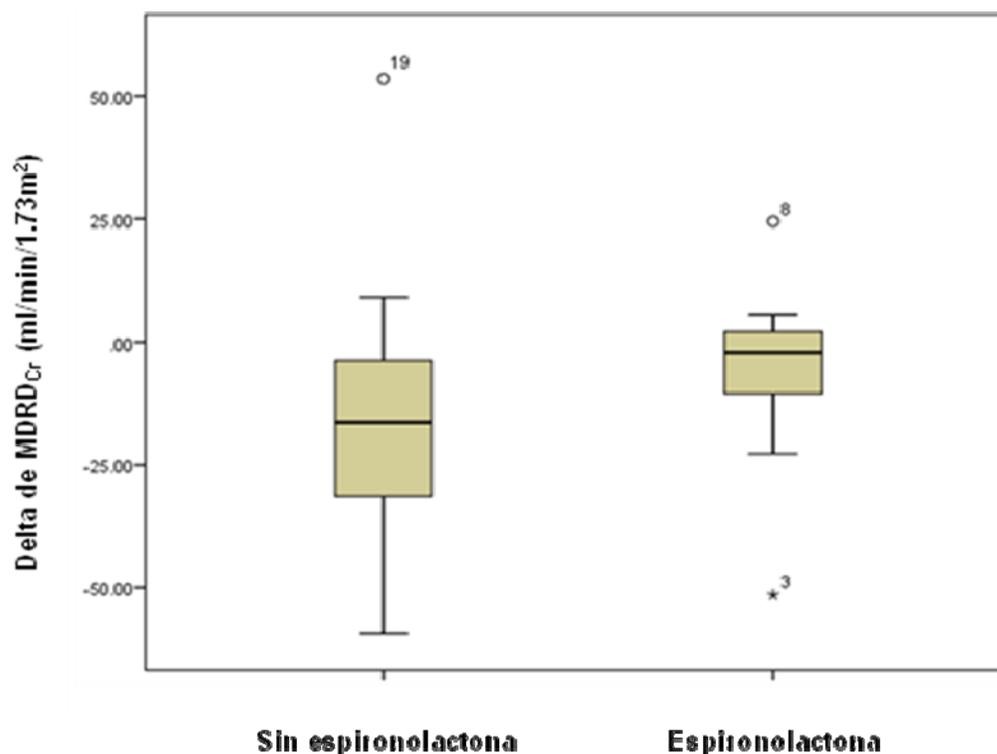


Figura 4. Comparación del delta de las medianas de MDRD_{Cr} entre los grupos de estudio.

En la **tabla 3** se muestran otras determinaciones bioquímicas. La cifra de potasio sérico durante el seguimiento en el grupo con espironolactona fue 4.3 [4.0-4.5] mEq/L y 4.1 [3.9-4.6] mEq/L en el grupo sin espironolactona (p=NS).

Tabla 3. Laboratorios durante el seguimiento

	Grupo con espironolactona (n10)	Grupo sin espironolactona (n 18)	p
Potasio (mEq/L)	4.3 [4.0-4.5]	4.1 [3.9-4.6]	NS
Glucosa (mg/dL)	96 [90-97]	93 [92-95]	NS
Ácido úrico (mg/dL)	5.9 [4.8-6.6]	6.7 [6.1-6.9]	0.057
Hemoglobina (g/dL)	12.6 [12.3-13.6]	13.6 [12.6-14.1]	NS
Colesterol total (mg/dL)	188 [173-214]	183 [162-203]	NS
Triglicéridos (mg/dL)	237 [189-265]	218 [187-268]	NS
Albúmina (g/dL)	4.3 [4.0-4.5]	4.1 [3.8-4.3]	0.06
IPrU/CrU (mg/g)	180 [40-480]	80 [10-180]	NS

mEq/L: miliequivalentes/litro; md/dL: miligramos/decilitro, g/dL: gramos/decilitro; IPrU/CrU: Índice de proteinuria/creatinuria, NS: no significativo.

Evolución Histológica.

En total se realizaron 55 biopsias de injerto en ambos grupos; 11 (20%) fueron protocolizadas y 44 indicadas (80%). Todos los pacientes tanto en el grupo con espironolactona y sin espironolactona tuvieron al menos una biopsia de injerto renal. En el grupo de espironolactona 6 (60%) pacientes y 11 (61%) del grupo sin espironolactona tuvieron más de una biopsia de injerto renal.

La última biopsia renal se realizó 288 ± 180 días post-trasplante renal en el grupo con espironolactona y 264 ± 137 días post-trasplante renal en el grupo sin espironolactona ($p=NS$).

Toxicidad por inhibidor de calcineurina

La toxicidad aguda por inhibidor de calcineurina se observó en 9 (90%) pacientes del grupo de espironolactona a los 116 ± 63 días post-trasplante y en 12 (67%) pacientes del grupo sin espironolactona a los 120 ± 88 días post-trasplante ($p=NS$). En esta primera biopsia de injerto renal ningún paciente mostró datos de toxicidad crónica por inhibidor de calcineurina y no hubo diferencias en el IFTA ni hialinosis arteriolar (**tabla 4**).

Tabla 4. Toxicidad aguda por inhibidores de calcineurina en la primera biopsia de injerto renal.

	Con espironolactona (n 10)	Sin espironolactona (n18)	p
Días pos-TR a la BR	116±63	120±88	NS
Toxicidad aguda	9 (90%)	12 (66.6%)	NS
Toxicidad crónica	0	0	NS
IFTA			
Grado 0	8 (80%)	17 (94.4%)	NS
Grado I	2 (20%)	1 (5.6%)	NS
Grado II	0	0	NS
Grado III	0	0	NS
Hialinosis arteriolar			
ah0	9 (90%)	15 (83.3%)	NS
ah1	1 (10%)	3 (16.6%)	NS
ah2	0	0	NS
ah3	0	0	NS

Pos-TR: Post-trasplante renal; BR: Biopsia renal; IFTA: fibrosis intersticial y atrofia tubular; ah: hialinosis arteriolar; NS: no significativo.

La toxicidad crónica por inhibidores de calcineurina se observó en 1 (20%) de los pacientes con espironolactona a los 287±180 días post-trasplante renal mientras que en el grupo sin espironolactona se observó en 8 (44%) a los 264±137 días post-trasplante renal ($p=0.06$) (**Tabla 5**). No hubo diferencias en el IFTA entre los pacientes de ambos grupos según graduación de Banff o el promedio del porcentaje, esto mismo se observó para la hialinosis arteriolar y no así para el porcentaje de infiltrado inflamatorio que fue menor en el grupo con espironolactona (2±45 vs 10±15%, $p=0.04$) (**Tabla 5**).

El grupo de pacientes con espironolactona mostraron una mejor sobrevida libre de toxicidad crónica por inhibidor de calcineurina comparado con los pacientes sin espironolactona (log Rank 0.04) (**Figura 5**).

Tabla 5. Toxicidad crónica por inhibidores de calcineurina en la última biopsia de injerto renal.

	Grupo con espironolactona (n 10)	Grupo sin espironolactona (n 18)	p
Dias post-TR	287±180	264±137	NS
Toxicidad crónica	1 (10%)	8 (44%)	0.06
IFTA			
Grado 0	8 (80%)	11 (61%)	NS
Grado I	2 (20%)	5 (28%)	NS
Grado II	0	2 (11%)	NS
Grado III	0	0	NS
% de IFTA	6±7	11±15	NS
% Inf. inflamatorio	2±4	10±15	0.04
Hialinosis arteriolar			
ah0	9 (90%)	15 (83%)	NS
ah1	1 (10%)	3 (17%)	NS
ah2	0	0	NS
ah3	0	0	NS

IFTA: fibrosis intersticial y atrofia tubular; ah: hialinosis arteriolar; Inf. inflamatorio: infiltrado inflamatorio. NS: no significativo.

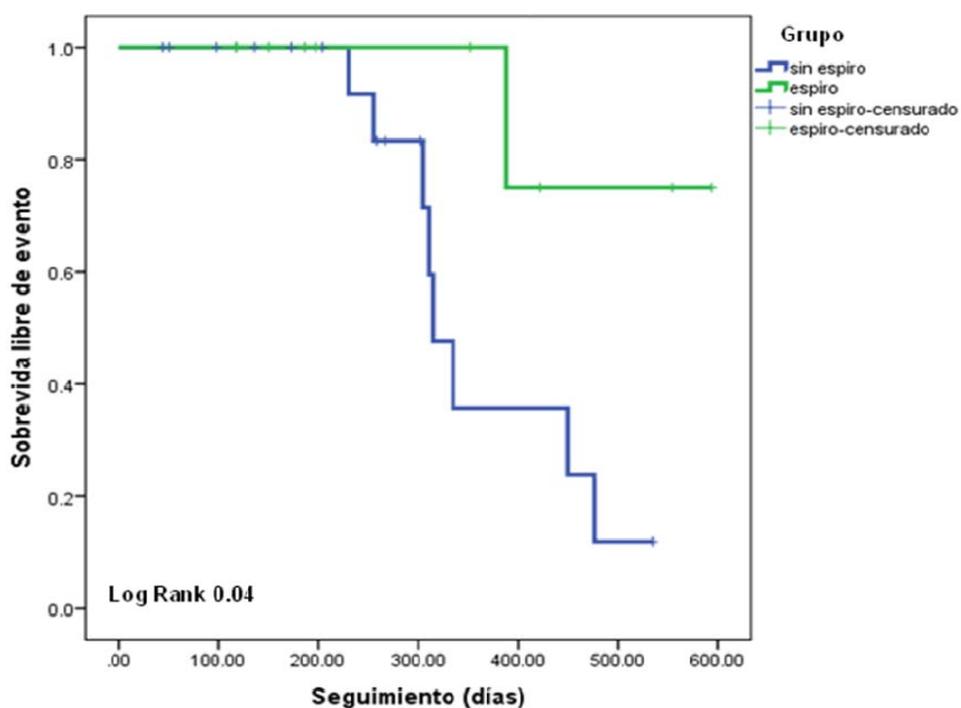


Figura 2. Sobrevida libre de toxicidad crónica.

Otros diagnósticos histológicos

En la Tabla 6 se muestran otros diagnósticos histológicos, no hubo diferencias entre rechazo agudo túbulo-intersticial, rechazo agudo mediado por anticuerpos ni alteraciones limítrofes entre ambos grupos de estudio ni en la sobrevida libre de rechazo (rechazo agudo túbulo-intersticial o rechazo agudo mediado por anticuerpos (Figura 6).

Tabla 6. Otros diagnósticos histológicos en las biopsias de injerto renal.

Primera biopsia			
	Con espironolactona (10)	Sin espironolactona (18)	P
RATI	1 (10%)	3 (16.6%)	NS
RAMA	0	4 (22.2%)	NS
ALT. LIMÍTROFES	4 (40%)	6 (33.3%)	NS
Última Biopsia			
	Con espironolactona (10)	Sin espironolactona (18)	P
RATI	0	3 (16.6%)	NS
RAMA	0	1 (5.5%)	NS
ALT. LIMÍTROFES	4 (40%)	4 (22.2%)	NS

RATI: rechazo agudo túbulo intersticial, RAMA: rechazo agudo mediado por anticuerpos, ALT. LIMÍTROFES: alteraciones limítrofes; NO: no significativo.

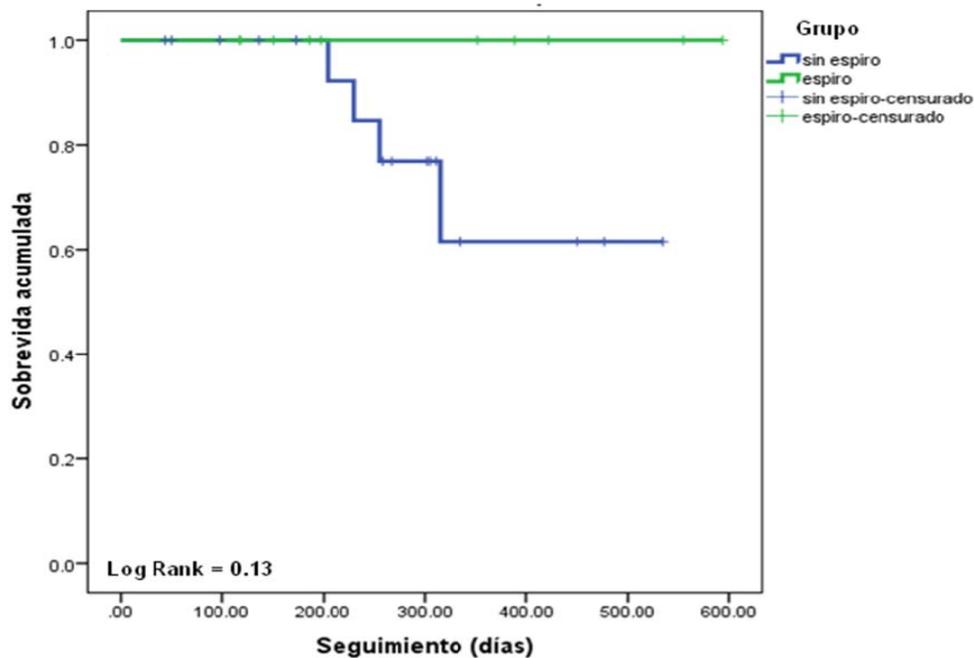


Figura6. Sobrevida libre de RATI o RAMA. Comparación entre grupos.

Discusión

Como fue mostrado por Herwig-Ulf Meier-Kriesche y sus colaboradores en el 2004⁵⁵, son múltiples los factores que intervienen en el desenlace de un injerto y no sólo los episodios de rechazo. Esto al documentar que la disminución de los eventos de rechazo agudo, no correlaciona con un aumento en la sobrevida del injerto a largo plazo. Sin establecer puntualmente las razones de este fenómeno, se sugiere voltear y revisar algunos aspectos relacionados con la misma inmunosupresión y sus efectos adversos.

Los esquemas actuales de inmunosupresión han mostrado un impacto positivo en la sobrevida del injerto, sobre todo desde la introducción a los mismos de los inhibidores de calcineurina (IC). Estos, constituyen la piedra angular del tratamiento inmunosupresor por su efectividad en la prevención de rechazo; sin embargo, su utilización a largo plazo se encuentra limitada debido a nefrotoxicidad crónica para la que no existe prevención disponible.

Existe evidencia experimental que vincula los efectos de la activación de receptores de mineralocorticoide y la toxicidad renal por inhibidores de calcineurina. Recientemente, nuevos blancos de aldosterona han sido descritos. La expresión de los receptores de mineralocorticoide ha sido demostrada en cultivos de podocitos⁵⁶, células mesangiales⁵⁷ y fibroblastos renales⁵⁸.

En atención a esta información y los efectos adversos descritos agudos y crónicos de los inhibidores de calcineurina sobre el injerto renal así como la información obtenida de los potenciales efectos benéficos del bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona con espironolactona en modelos animales, evaluamos el efecto de esta intervención en humanos con trasplante renal para la disminución de la toxicidad por IC y por ende disminuir la progresión del daño renal y pérdida de injerto renal.

La nefrotoxicidad aguda (reversible) y crónica (irreversible) por los inhibidores de calcineurina tradicionalmente se consideran fenómenos separados, sin embargo los datos clínicos y experimentales sugieren una coexistencia entre ambas. Esta toxicidad complica el curso y evolución de los pacientes trasplantados.

Varios han sido los modelos experimentales que muestran prevención del daño renal por inhibidores de calcineurina. Se ha observado que la espironolactona ha mejorado la sobrevida del injerto^{51,60}, previene deterioro de la función renal^{51,61}, arteriopatía⁵⁰, fibrosis intersticial⁵⁰⁻⁵¹ y la infiltración por macrófagos⁶¹.

Nuestros resultados muestran que la función del injerto se mantuvo sin diferencias significativas entre los pacientes con y sin espironolactona al tomar en cuenta la creatinina, TFG_e por CKD-EPI_{Cr} y MDRD_{Cr} basal y al final del seguimiento; sin embargo, el delta de cambio de creatinina, TFG_e por CKD-EPI_{Cr} y MDRD_{Cr} del valor basal al final del seguimiento fue mayor en el grupo sin espironolactona (tabla 2).

Esto puede ser un reflejo del efecto que el bloqueo de los receptores de mineralocorticoide puede tener sobre el endotelio arteriolar disminuyendo su tono y su consecuente efecto hemodinámico que impacta positivamente en la presión intraglomerular y la tasa de filtrado glomerular^{59, 62}. Sin embargo, las diferencias en la función del injerto no sólo pueden ser explicadas por este fenómeno toda vez que se hubiera esperado una menor proteinuria y cifras de presión arterial que no se observó con el uso de espironolactona; además, observamos un efecto benéfico en los episodios de toxicidad crónica por IC y menos cambios histológicos crónicos.

Aunque no hubo diferencias significativas, si se observó una tendencia a una menor cifra de ácido úrico en el grupo de espironolactona lo que se explica por una mejor tasa de filtrado en este grupo.

Los hallazgos histológicos renales más relevantes para fines de nuestra intervención evaluada, son los vinculados a la toxicidad aguda y crónica.

En relación a toxicidad aguda por IC encontramos una incidencia del 78% de todos los pacientes estudiados en la primera biopsia de injerto renal. No existen trabajos que reporten la incidencia de toxicidad aguda por IC en biopsias indicadas o protocolizadas, ni su impacto en la sobrevida del injerto renal a largo plazo. Tradicionalmente se ha considerado como reversible esta toxicidad⁶⁴; sin embargo creemos necesario evaluar progresión a toxicidad crónica y el impacto en la sobrevida del injerto.

Con el uso de espironolactona observamos una tendencia a menor incidencia de toxicidad crónica por IC. La incidencia de la toxicidad crónica por inhibidores de calcineurina observada en nuestra muestra fue de 32% a un seguimiento de 272 días, similar a la reportada en el estudio de Nankivell⁶⁴ en donde a un seguimiento de 274 días aproximadamente observaron una prevalencia cercana del 30%. La espironolactona puede disminuir la incidencia de toxicidad crónica por IC ya que en nuestros pacientes con espironolactona se observó en el 10% vs 44% en los que no la tomaron ($p=0.06$).

Nuestros resultados sugieren un efecto protector de espironolactona en relación a estos cambios histológicos de toxicidad crónica por inhibidores de calcineurina. Esto ya se ha observado, pero solamente en estudios experimentales de toxicidad crónica con ciclosporina en los que con el uso de espironolactona se disminuye la

arteriopatía, fibrosis intersticial e infiltración por células inflamatorias
50

Al igual que lo reportado en otros estudios⁶⁶, no encontramos correlación entre los niveles en sangre de IC y la presencia de toxicidad, tampoco fueron diferentes entre los grupos de estudio.

En relación a los hallazgos de toxicidad aguda en las biopsias inicial no hubo diferencia entre los grupos y esto probablemente sea un reflejo del limitado número de pacientes incluidos en el análisis ya que existe información disponible de modelos experimentales el donde el bloqueo de los receptores de mineralocorticoide mitiga la nefrotoxicidad a corto plazo⁶² y desde el punto de vista histomorfológico se manifiesta por una menor vacuolización tubular y menos hialinosis arteriolar.

Las diferencias encontradas en el porcentaje de infiltrado inflamatorio en la última biopsia de injerto entre ambos grupos fueron significativas y favorecieron al grupo que recibió espironolactona ya que se encontró una menor infiltración por células inflamatorias; esto correlaciona con la información disponible sobre el efecto protector de espironolactona sobre el tejido renal para este fenómeno deletéreo⁶¹. Este hallazgo es importante ya que el estudio DeKAF confirmó el importante papel de la inflamación en las biopsias de pacientes con disfunción renal crónica ya que independientemente en donde se localice, es un importante predictor de pérdida del injerto en los primeros 3 años después del trasplante⁶³.

El efecto del uso de espironolactona y su relación con los eventos de rechazo, es un fenómeno no comentado ni demostrado en las publicaciones revisadas; en nuestra muestra no encontramos diferencia entre ambos grupos.

Por supuesto nuestro estudio muestra limitación, tenemos un tamaño de muestra pequeño y habrá que incrementarlo para demostrar más rotundamente nuestros hallazgos y diseñar un estudio prospectivo. Además, no fueron grupos pareados y aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa si hubo un mayor número de pacientes con rechazo en el grupo sin espironolactona.

Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que con el uso de espironolactona puede disminuirse la frecuencia de toxicidad crónica por inhibidores de calcineurina y preservar función del injerto renal.

Referencias bibliográficas

1. Gaston RS. Chronic Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity: Reflections on an Evolving Paradigm. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 2029–2034, 2009.
2. Chapman JR. Chronic Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity—Lest We Forget. *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 693–697.
3. Calne RY, White DJ, Thiru S, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 2: 1323–1327, 1978.
4. Eiseman B. *The Puzzle People: Memoirs of a Transplant Surgeon*, Pittsburgh, University of Pittsburgh Press, 1992
5. Cho SI, Bradley JW, Monaco AP, et al. Comparison of kidney transplant survival between patients treated with cyclosporine and those treated with azathioprine and antithymocyte globulin. *Am J Surg* 147: 518–523, 1984.
6. Flechner SM, Payne WD, Van Buren C, et al. The effect of cyclosporine on early graft function in human renal transplantation. *Transplantation* 36: 268–272, 1983.
7. Starzl TE, Weil R 3rd, Iwatsuki S, et al. The use of cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 151: 17–26, 1980.
8. Sutherland DE, Strand M, Fryd DS, et al. Comparison of azathioprine-antilymphocyte globulin versus cyclosporine in renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 3: 456–461, 1984.

9. The Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 309: 809–815, 1983.
10. Myers BD, Ross J, Newton L, et al. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311: 699–705, 1984.
11. Henny FC, Kleinbloesem CH, Moolenaar AJ, et al. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of cyclosporine in renal transplant recipients. *Transplantation* 1985; 40: 261–265.
12. English J, Evan A, Houghton DC, et al. Cyclosporine induced acute renal dysfunction in the rat. Evidence of arteriolar vasoconstriction with preservation of tubular function. *Transplantation* 1987; 44: 135–141.
13. Klintmalm GB, Iwatsuki S, Starzl TE. Nephrotoxicity of cyclosporin A in liver and kidney transplant patients. *Lancet* 1: 470–471, 1981.
14. Morris PJ, French ME, Dunnill MS, et al. A controlled trial of cyclosporine in renal transplantation with conversion to azathioprine and prednisolone after three months. *Transplantation* 36: 273–277, 1983.
15. Bennett WM, Pulliam JP. Cyclosporine nephrotoxicity. *Ann Intern Med* 99: 851–854, 1983.
16. Palestine AG, Austin HA 3rd, Balow JE, et al. Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis. *N Engl J Med* 314: 1293–1298, 1986.

17. Klintmalm G, Bohman SO, Sundelin B, et al. Interstitial fibrosis in renal allografts after 12 to 46 months of cyclosporin treatment: Beneficial effect of low doses in early post-transplantation period. *Lancet* 2: 950–954, 1984.
18. Farnsworth A, Hall B, Duggin G, et al. Interstitial fibrosis in renal allografts in patients treated with cyclosporin. *Lancet* 2: 1470–1471, 1984.
19. Starzl TE, Fung J, Jordan M, et al. Kidney transplantation under FK 506. *JAMA* 264: 63–67, 1990.
20. Randhawa PS, Shapiro R, Jordan ML, et al. The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on FK506. Clinical significance and comparison with cyclosporine. *Am J Surg Pathol* 17: 60–68, 1993
21. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 481–508, 2009.
22. Bennett WM, Houghton DC, Buss WC. Cyclosporine-induced renal dysfunction: Correlations between cellular events and whole kidney function. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1212–1219.
23. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: New insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 7: 384–389, 2001.
24. Bobadilla NA¹, Gamba G. New insights into the Pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: A role of aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 293: F2–F9, 2007.
25. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, et al. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 23: 465–476, 2003.

26. Kurtz A, Della Bruna R, Kühn K. Cyclosporine A enhances renin secretion and production in isolated juxtaglomerular cells. *Kidney Int* 33: 947–953, 1988.
27. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 17: 2985–2991, 2006.
28. Lee DB. Cyclosporine and the renin-angiotensin axis. *Kidney Int* 52: 248–260, 1997.
29. Tufro-McReddie A, Gomez RA, Norling LL, et al. Effect of CsA on the expression of renin and angiotensin type 1 receptor genes in the rat kidney. *Kidney Int* 43: 615–622, 1993.
30. Iijima K, Hamahira K, Kobayashi A, et al. Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 11: 2265–2271, 2000.
31. Bohle A, Christensen J, Meyer DS, et al. Juxtaglomerular apparatus of the human kidney: Correlation between structure and function. *Kidney Int Suppl* 12:S18–23, 1982.
32. Lassila M. Interaction of cyclosporine A and the reninangiotensin system; new perspectives. *Curr Drug Metab* 3: 61–71, 2002.
33. Wolf G. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway. *Kidney Int* 70: 1914–1919, 2006.
34. Pichler RH, Franceschini N, Young BA, et al. Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: Roles of angiotensin II and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 6: 1186–1196, 1995.

35. Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM, et al. Angiotensin II blockade decreases TGF-beta1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy. *Kidney Int* 52: 660–673, 1997.
36. Andoh TF, Burdmann EA, Lindsley J, et al. Enhancement of FK506 nephrotoxicity by sodium depletion in an experimental rat model. *Transplantation* 57: 483–489, 1994.
37. Remuzzi G, Cattaneo D, Perico N. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 19: 1459–1462, 2008.
38. Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Minimizing immunosuppression, an alternative approach to reducing side effects: Objectives and interim result. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: S101–S116, 2008 [suppl 2].
39. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: Focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant* 22: 1–15, 2008.
40. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, et al. A metaanalysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1910–1917, 2000.
41. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 353: 770–781, 2005.
42. Ekberg H¹, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 357: 2562–2575, 2007.

43. Mervaala E, Lassila M, Vaskonen T, et al. Effects of ACE inhibition on cyclosporine A-induced hypertension and nephrotoxicity in spontaneously hypertensive rats on a high sodium diet. *Blood Press* 8: 49–56, 1999.
44. Li C, Sun BK, Lim SW, et al. Combined effects of losartán and pravastatin on interstitial inflammation and fibrosis in chronic cyclosporine-induced nephropathy. *Transplantation* 79: 1522–1529, 2005.
45. Sun BK, Li C, Lim SW, et al. Blockade of angiotensin II with losartán attenuates transforming growth factor-beta1 inducible gene-h3 (betaig-h3) expression in a model of chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Nephron Exp Nephrol* 99: e9–16, 2005.
46. Hannedouche TP, Natov S, Boitard C, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition and chronic cyclosporine-induced renal dysfunction in type 1 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 11: 673–678, 1996.
47. Hausberg M, Kosch M, Hohage H, et al. Antihypertensive treatment in renal transplant patients—Is there a role for ACE inhibitors? *Ann Transplant* 6: 31–37, 2001.
48. Campistol JM¹, Iñigo P, Jimenez W, et al. Losartan decreases plasma levels of TGF-beta1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 56: 714–719, 1999.
49. Iñigo P, Campistol JM, Lario S, et al. Effects of losartan and amlodipino on intrarenal hemodynamics and TGF-beta(1) plasma levels in a crossover trial in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 12: 822–827, 2001.

50. Feria I, Pichardo I, Juárez P, et al. Therapeutic benefit of spironolactone in experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity. *Kidney Int* 63: 43–52, 2003.
51. Pérez-Rojas JM, Derive S, Blanco JA, et al. Renocortical mRNA expression of vasoactive factors during spironolactone: Protective effect in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol* 289: F1020–F1030, 2005.
52. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 349: 2326–2333, 2003.
53. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 349: 931–940, 2003.
54. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 481–508, 2009.
55. Meier-Kriesche H, Schold JD, Srinivas TR, et al. Lack of Improvement in Renal Allograft Survival Despite a Marked Decrease in Acute Rejection Rates Over the Most Recent Era. *Am J Transplant* 2004; 4 (3): 378–383
56. Shibata S, Nagase M, Yoshida S et al. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease. *Nat Med* 2008; 14: 1370–1376.
57. Nishiyama A, Yao L, Fan Y et al. Involvement of aldosterone and mineralocorticoid receptors in rat mesangial cell proliferation and deformability. *Hypertension* 2005; 45: 710–716.

58. Nagai Y, Miyata K, Sun GP et al. Aldosterone stimulates collagen gene expression and synthesis via activation of ERK1/2 in rat renal fibroblasts. *Hypertension* 2005; 46: 1039–1045.
59. Nguyen Dinh Cat A, Griol-Charhbili V, Loufrani L et al. The endothelial mineralocorticoid receptor regulates vasoconstrictor tone and blood pressure. *FASEB J* 2010; 24: 2454–2463.
60. Perez-Rojas J, Blanco JA, Cruz C et al. Mineralocorticoid receptor blockade confers renoprotection in preexisting chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F131–F139.
61. Waanders F, Rienstra H, Boer MW et al. Spironolactone ameliorates transplant vasculopathy in renal chronic transplant dysfunction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F1072–F1079.
62. Nielsen FT, Jensen BL, Marcussen N et al. Inhibition of mineralocorticoid receptors with eplerenone alleviates short-term cyclosporin A nephrotoxicity in conscious rats. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 2777–2783.
63. Mannon RB, Matas AJ, Grande J et al. Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: A potent predictor of allograft failure. *Am J Transplant* 2010; 10: 2066–2073.
64. Nankivell BJ, Burrows RJ, Fung CL et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326–2333
65. Stegall MD, Park WD, Larson TS et al. The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after Transplantation. *Am J Transplant* 2011 Apr;11(4):698-707.

66. Krejci K, Tichy T, Bachleda P, et al. Calcineurin inhibitor-induced renal allograft nephrotoxicity. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2010;154:297-306.

ANEXOS

Formato 2

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

PACIENTE:

EDAD:

ESPECIMEN REMITIDO: BIOPSIA RENAL

NUMERO DE EXPEDIENTE:

DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO:

MEDICO:

NUMERO DE BIOPSIA:

FECHA DE RECEPCION:

DESCRIPCION MACROSCOPICA: Se recibe en formol un fragmento de tejido filiforme, que mide 0.0x0.0cm, color blanco-amarillo, consistencia blanda. En solución de Zeus se recibe 1 fragmento de tejido, filiforme, que mide 0.0x0.0cm, color blanco-amarillo, consistencia blanda. Se procesan para estudio histológico y de inmunofluorescencia.

DESCRIPCION MICROSCOPICA: Véase descripción detallada de Banff.

DIAGNOSTICO: BIOPSIA PERCUTANEA DE INJERTO RENAL:

NEFROPATOLOGO
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
Email: bmcnefropato@hotmail.com

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

NOMBRE DEL PACIENTE:

NÚMERO:

CRITERIOS MORFOLOGICOS DE RECHAZO EN RIÑON TRASPLANTADO, CLASIFICACION DE BANFF

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 más de 10%
IV. CRITERIOS CUANTITATIVOS DE GLOMERULITIS AGUDA DEL TRASPLANTE (g)	
<input type="checkbox"/> g0	Sin glomerulitis
<input type="checkbox"/> g1	Glomerulitis en <25% de los glomérulos
<input type="checkbox"/> g2	26-75%
<input type="checkbox"/> g3	>75%
V. MARGINACION DE CELULAS INFLAMATORIAS EN CAPILARES PERITUBULARES (ptc)	
<input type="checkbox"/> ptc0	Sin cambios inflamatorios en capilares peritubulares corticales
<input type="checkbox"/> ptc1	3-4 células inflamatorias en la luz de capilares peritubulares en 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 más de una arteria
<input type="checkbox"/> ah3	Varias arterias con engrosamiento hialino
VIII. CRITERIO CUANTITATIVO DE ARTERITIS Y ENDOTELIALITIS (ENDARTERITIS)(v)	
<input type="checkbox"/> v0	Sin arteritis
<input type="checkbox"/> v1	Endarteritis leve o 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)

- cg0 Sin glomerulopatía, duplicación de la MBG en <10% de las asas capilares del glomérulo mas afectado
- cg1 Duplicación de MBG en 10-25% de asas capilares periféricas en glomérulos sin esclerosis
- cg2 Duplicación de MBG en 26-50% de asas capilares periféricas en glomérulos sin esclerosis
- cg3 Duplicación en >50%

Anote el número y porcentaje de glomérulos con esclerosis:

Esclerosis global: Esclerosis segmentaria:

X. CRITERIO CUANTITATIVO DE FIBROSIS INTERSTICIAL (ci)

- ci0 Fibrosis hasta en 5% del área cortical
- ci1 6-25% del área cortical, leve
- ci2 26-50%, moderada
- ci3 >50%, grave

XI. CRITERIO CUANTITATIVO DE ATROFIA TUBULAR (ct)

- ct0 Sin atrofia
- ct1 Atrofia tubular hasta en el 25% de túbulos corticales
- ct2 26-50%
- ct3 >50%
- ct* Afecta a una zona bien delimitada

XII. CRITERIO CUANTITATIVO PARA FIBROSIS SUBINTIMA

- cv0 Sin alteraciones vasculares crónicas
- cv1 Estrechamiento de la luz en 25%, + ruptura de la elástica interna, o macrófagos espumosos
- cv2 Incremento de las alteraciones descritas, con estrechamiento 26-50% *
- cv3 Alteraciones vasculares graves, estrechamiento >50% *
- cv* En los vasos más dañados anote si las lesiones son características de rechazo crónico (ruptura de la elástica, células inflamatorias, formación de neointima)

XIII. CRITERIO CUANTITATIVO PARA EL INCREMENTO DE MATRIZ MESANGIAL (mm)*

- mm0 Sin incremento
- mm1 Hasta 25% de los glomérulos no esclerosados, afectados (al menos un incremento "moderado")
- mm2 26-50% de los glomérulos
- mm3 >50%

mm: Expansión del mesangio entre capilares adyacentes, "más de 2 células mesangiales"

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</p> <p>2 a. Rechazo agudo mediado por anticuerpos</p> <p>- 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</p> <p>- <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"</p> <p>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 neointima)</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: <input type="checkbox"/> A. Cambios temprano <input type="checkbox"/> B. Nefropatía activa (NT viral) <input type="checkbox"/> <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:

Formato 1

EXAMENES DE LABORATORIO MINIMOS SEGÚN PERIODO POSTERIOR AL TRASPLANTE RENAL														
No. Consulta	TIEMPO POSTRASPLANTE	BIOMETRÍA HEMÁTICA	TIEMPOS DE COAGULACION	GLUCOSA	CREATININA	BUN	ÁCIDO ÚRICO	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	ELECTROLITOS SÉRICOS	ALBUMINA	NIVELES DE FARMACO	CREATINURIA Y PROTEINURIA	EGO
	24 HORAS	X		X	X	X								
	1 SEMANA	X		X	X	X				X	X			
1	2 SEMANAS	X		X	X	X						X		X
2	3 SEMANAS	X		X	X	X								X
3	4 SEMANAS *	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
4	6 SEMANAS	X		X	X	X						X		X
5	8 SEMANAS	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
6	3 MESES	X		X	X	X	X	X	X			X	X	X
7	4 MESES	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
8	5 MESES	X		X	X	X	X	X	X			X	X	X
9	6 MESES **	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
10	7 MESES	X		X	X	X	X	X	X			X	X	X
11	8 MESES	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12	9 MESES	X		X	X	X	X	X	X			X	X	X
13	10 MESES	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
14	11 MESES	X		X	X	X	X	X	X			X	X	X
15	12 MESES **	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
16	BIMENSUAL	X		X	X	X	X	X	X			X	X	X
	* Mandar a retiro del catéter doble "J".													
	** Realizar biopsia protocolizada.													
	NOTA 1: Los pacientes que presenten rechazo celular y/o mediado por anticuerpos regresaran al seguimiento como si fuera su primer semana post-trasplante renal.													
	NOTA 2: Los exámenes de laboratorio que no estén consignados en esta tabla quedan a discreción médica el pedirlos así como su frecuencia.													
	NOTA 3: La frecuencia de las citas es la sugerida para pacientes estables, citas más frecuentes quedaran a juicio médico si se requieren													