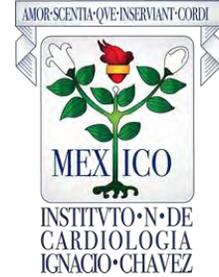




**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
“IGNACIO CHAVEZ”

**PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN
ALOINJERTOS RENALES**

TESIS DE TITULACION

QUE PRESENTA

DRA. NATALIA CARDONA QUINTANILLA

PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

TUTOR

DR. FRANCISCO EUGENIO RODRÍGUEZ CASTELLANOS



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHAVEZ”

TESIS DE TITULACION DE NEFROLOGIA

TITULO:

**PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN
ALOINJERTOS RENALES**

PRESENTA:

DRA. NATALIA CARDONA QUINTANILLA

RESIDENTE DE NEFROLOGIA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESOR DE TESIS Y ANALISIS ESTADISTICO:

DR. FRANCISCO EUGENIO RODRÍGUEZ CASTELLANOS

MEDICO NEFROLOGO Y ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGIA

COASESOR DE TESIS Y ASESOR EN NEFROPATOLOGIA:

DRA. MARIA VIRGILIA SOTO ABRAHAM

NEFROPATOLOGIA Y ADSCRITA AL SERVICIO DE PATOLOGIA

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a Dios por permitirme realizar este proyecto de formación que fue la residencia de Nefrología, por siempre estar a mi lado y permitirme venir desde mi país para completar este sueño.

A mis padres y hermano que desde Bolivia han permanecido como un constante apoyo al igual que mi esposo quien es mi compañero desde el primer día de residencia alentándome e inspirándome cada día a ser mejor.

A mi maestro el Dr. Francisco Eugenio Rodríguez Castellanos, quien es un nefrólogo admirable, siempre con la mejor disposición e invirtiendo su valioso tiempo en nuestra formación, le agradezco infinitamente por todo lo aprendido.

Quiero expresar mi respeto y agradecimiento a mi maestra la Dra. María Virgilia Soto Abraham, quién fue fundamental en la formación como nefrólogos, mía y de todos mis compañeros.

A todos los médicos adscritos y jefa del servicio de nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez por haberme abierto las puertas desde el primer día, por todo el conocimiento y tiempo que nos brindaron durante estos tres años.

INDICE

- I. Resumen.
- II. Introducción.
- III. Planteamiento del problema.
 - a. Pregunta de investigación.
 - b. Hipótesis.
 - c. Objetivos.
- IV. Material y métodos.
 - a. Población incluida.
 - b. Variables histológicas incluidas.
 - c. Análisis estadístico.
- V. Aspectos éticos.
- VI. Resultados.
- VII. Discusión.
- VIII. Conclusiones.
- IX. Limitantes.
- X. Referencias.

I. RESUMEN

Introducción: El porcentaje de rechazo agudo en el primer año, reportado en USA, se ha mantenido estable desde 2004, representando actualmente por un 7 a 9%. Tomando en cuenta una serie de variables clínicas e histopatológicas, los episodios de rechazo se dividen en dos categorías, Rechazo Agudo Humoral (RAH) y Rechazo Agudo Celular (RAC), sin embargo el rechazo no es un proceso cuya fisiopatología sea únicamente mediada por uno u otro mecanismo, sino que existe una frecuente sobreposición de características de rechazo agudo celular y humoral en un mismo espécimen de biopsia de aloinjerto renal, considerado como rechazo mixto, que se presenta más frecuentemente durante el primer año post trasplante y que de no darse tratamiento adecuado y vigilancia estrecha la evolución es pobre. Es por esto que quisimos identificar las variables que permitan proponer otra clasificación de Rechazo agudo (RA) más incluyente.

Materiales y métodos: Se recabó información de biopsias de aloinjertos renales que tuviesen diagnósticos de RAH, RAC y biopsias cero durante el periodo de 2011 a 2012, de acuerdo con la clasificación BANFF 2013 para rechazo de injerto renal. Asimismo, se identificaron aquellas biopsias con diagnóstico de RA que incluyeran marcaje para mieloperoxidasa (MPO) y lisozima, así como conteo de eosinófilos. Las diferentes variables histológicas fueron codificadas en una escala ordinal con valores de 0 al 3, correspondiendo el cero a la ausencia de la característica evaluada y el 3 a su mayor intensidad. Se llevó a cabo un análisis de correlación de Pearson y las comparaciones entre grupos se efectuaron mediante prueba T para grupos independientes o con ANOVA de 1 vía. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba X². En vista de la

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

correlación entre variables fue necesario para la reducción de datos (variables histológicas) y generación de una nueva clasificación emplear el análisis de Factor con rotación ortogonal y con componente principal como método de extracción. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significativo.

Resultados: Se evaluaron un total de 87 biopsias procedentes de 74 pacientes, de las cuales 35.6% presentaron diagnóstico de RAH, 31% RAC, 24% rechazo agudo mixto y biopsias cero 9.1%. Se encontró que RAC compartía características con el RAH en el 85 % de los casos, con datos considerados prácticamente patognomónicos de rechazo mediado por anticuerpos. En las muestras clasificadas como Rechazo Agudo Mixto (RAM) se observó predominio de varias características tanto de RAH y RAC. Dada la alta correlación entre las diferentes variables histológicas se buscó identificar variables latentes o componentes mediante el análisis de Factor, con componente principal como método de extracción, dicho análisis extrajo cuatro componentes o factores con un porcentaje total de varianza explicada del 72%, considerando para cada factor a aquellas características histológicas con valores de carga mayores a 0.6. Las variables que conformaron cada componente fueron primer componente: tubulitis (.862), inflamación (.814), PTc (.755) y células plasmáticas (.672), segundo componente lisozima (.870) y MPO (.839), tercer componente eosinófilos (.726) y glomerulitis (.602), cuarto componente endarteritis (.785) y marcaje para C4d (.778). A pesar del limitado tamaño muestral observamos una clara tendencia a mayor deterioro de la función renal en los casos pertenecientes al componente tres y mayor proteinuria en el componente cuatro.

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

Conclusiones: Los mecanismos de daño tisular mediado por células y por anticuerpos aparecen frecuentemente, en mayor o menor grado, en forma simultánea. La clasificación propuesta basada en el análisis de Factor podría representar una herramienta útil para fines de diagnóstico y tratamiento, considerando que cada una de las 4 categorías propuestas muestra características histológicas predominantes y que se encontró una clara tendencia a mayor deterioro de la función renal en el tercer componente.

II. INTRODUCCIÓN

En la actualidad el trasplante renal ha sido definido como el tratamiento ideal para la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en cuanto a sobrevida y complicaciones a mediano y largo plazo.

De acuerdo al United States Renal Data System (USRDS) en 2012 se realizaron en dicho país 17305 trasplantes renales incluyendo aquellos únicamente de riñón y los que incluían otro órgano adicional, la probabilidad de pérdida del injerto por cualquier causa en el primer año correspondía a un 7.7% en el caso de donador cadavérico y a 5 años se incrementaba a un 29%, esto según datos del año 2011 y 2007 respectivamente ¹. Si bien el porcentaje de rechazo agudo en el primer año ha descendido, en los últimos 20 años se ha mantenido estable y desde 2004 oscila entre 7 y 9%, si tomamos en cuenta que para 2012 habían registrados 186 303 pacientes con injerto funcionante en USA, el 9% representa 5589 casos de rechazo aproximadamente ¹.

En Agosto de 1991 un grupo de nefrólogos, nefropatólogos y cirujanos de trasplante se reunieron en Banff, Canadá para desarrollar un esquema para la estandarización internacional de la nomenclatura y criterios para el diagnóstico histológico del rechazo de aloinjertos renales. El desarrollo del esquema fue validado, tomando en cuenta como principales datos de rechazo agudo la tubulitis y la arteritis de la íntima, las lesiones vasculares, glomerulares, intersticiales y tubulares fueron consideradas como lesiones de rechazo agudo o crónico definidas por scores numéricos que iban del 0 al 3 para producir un código de agudo y/o crónico para cada biopsia. La meta era encontrar un esquema con el cual se pudiera suponer un pronóstico para una terapia determinada o suponer la sobrevida y función de ese injerto a largo plazo. Desde entonces se supo que el desarrollo de este tipo de sistema estandarizado es un paso crítico para proveer de

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

uniformidad al reportar una biopsia renal, facilitando la realización de ensayos multicéntricos para nuevas terapias en el trasplante renal y finalmente para mejorar el manejo y cuidado de los receptores de trasplantes 2.

Tanto a nivel nacional como internacional actualmente la clasificación de BANFF es ampliamente utilizada e incluye marcadores y características séricas e histopatológicas, las cuales han ido cambiando a lo largo del tiempo ya que con diferentes estudios se ha podido corroborar que varias podían o no estar presentes al momento del diagnóstico, ser compartidas por otras entidades diferentes a los episodios de rechazo o inclusive ser parte de episodios de rechazo mixto es decir no pertenecer a uno u otro tipo de rechazo ya sea humoral o celular.

Para poder comprender este solapamiento de las características histopatológicas debemos saber que los mecanismos celulares y moleculares son los responsables de las respuestas con que cursan los rechazos humorales y celulares, siempre considerados por conveniencia como eventos distintos y separados en el tiempo siendo que sabemos que los procesos mediados por la presencia de células T y los anticuerpos ocurren juntos ya que no es un proceso que ocurra solo, pero sino causado varios mecanismos 3, como veremos más adelante.

En las diferentes reuniones que realiza el comité para la clasificación de BANFF se ha intentado encontrar diferentes marcadores y características histopatológicas para identificar a tiempo el rechazo, categorizarlo y tratarlo de manera temprana, es así que actualmente se incluye para el rechazo agudo celular (RAC) porcentaje de infiltración intersticial, representada por la presencia de células mononucleares, porcentaje de arteritis de la íntima y arteritis transmural con o sin cambios fibrinoides y necrosis con inflamación linfocítica. Para el diagnóstico de rechazo agudo

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

humoral (RAH) incluye presencia de anticuerpos anti donador específico y daño tisular agudo que puede incluir inflamación similar a NTA, inflamación glomerular y/o capilar con o sin datos de trombosis e inflamación arterial 4.

En la actualidad existen varios trabajos que han ido cambiando la idea de una clasificación donde los episodios de rechazo mediado por anticuerpos o celular no estén relacionados sino por el contrario que compartan características constituyendo un tipo de rechazo mixto, además algunos de los marcadores más relevantes para la clasificación como por ejemplo del C4d ha sido identificado como positivo en casos donde no existe rechazo lo aún no se sabe a qué puede ser atribuido 5.

En 1993 Feucht y colaboradores describieron como un hallazgo de gran relevancia el depósito vascular de C4d en capilares como una herramienta útil para el diagnóstico y pronóstico de aquellos injertos con pérdida temprana de la función, sin embargo también comentan que del grupo C4d negativo tres de cuatro injertos finalmente perdieron función de manera definitiva 6, lo que demuestra que desde un inicio no se comprendía completamente la participación de C4d y que podía estar ausente probablemente en relación con los mecanismos fisiopatológicos involucrados en ese momento ya que si se trataban de episodios de rechazo agudo.

Incluso previo a la clasificación de BANFF se intentaron introducir otras herramientas basadas en lo que hasta ese entonces se entendía de la probable fisiopatología del rechazo de injerto renal, por ejemplo hace varias décadas se publicó acerca del papel que jugaba la infiltración de eosinófilos en tejido de aloinjertos renales que podía aparentemente permitir una selección temprana de la terapia más adecuada para los episodios de rechazo agudo en injertos renales 7. Esto basado en que se ha observado la presencia de eosinófilos en tejido de injertos desde fases

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

tempranas de los episodios de rechazo, estas células pueden estar presentes incluso en ausencia de otras como macrófagos, células NK entre otras, clásicamente conocidas como mediadoras de los procesos fisiopatológicos del rechazo. Aún no está clara la importancia de esta vía pero se sabe que los eosinófilos son reclutados por interleucinas que son producidas por células aloreactivas tipo TH2 8,9.

A continuación se describe la fisiopatología y las clasificaciones más conocidas de los episodios de rechazo:

A partir de los años 40 y 50 del siglo pasado se estableció que el rechazo de un injerto está establecido por el sistema inmunitario adaptativo, debido a que muestra especificidad, memoria y depende de los linfocitos 10.

Un avance de gran relevancia en el estudio de estos mecanismos fue el determinar la presencia de los genes del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) que en el humano son denominados genes del complejo leucocítico humano (HLA), los antígenos de los aloinjertos que sirven de principales dianas del rechazo son proteínas codificadas por el CPH, todas las personas expresan seis alelos de la clase I del CPH (A, B, C) uno de cada progenitor y al menos seis de la clase II (DP, DQ y uno o dos del DR) de cada progenitor, pueden heredarse y expresarse en casi cualquier combinación y es probable que cada individuo exprese alguna proteína del CPH diferente a la de otro individuo, y que por lo tanto sea reconocida como extraña. Esta es una de las respuestas más fuertes conocidas del sistema inmunitario 10.

Una sola célula alógena del injerto expresara miles de moléculas del CPH, cada una de las cuales puede ser reconocida como extraña por los linfocitos T del receptor. Aunque una gran parte del

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

énfasis que se pone en el rechazo del injerto recae sobre los linfocitos T, está claro que los aloanticuerpos también contribuyen a él. Los linfocitos B del receptor reconocen aloantígenos del donante con el fin de producir anticuerpos o en este caso aloanticuerpos 10.

Como parte de las clasificaciones de rechazo este se ha dividido dependiente del tiempo de presentación en hiperagudo, agudo y crónico, según las características histopatológicas y cambios fisiopatológicos en rechazo agudo humoral y rechazo agudo celular-intersticial, también se acuerdo a la respuesta al tratamiento, presencia o ausencia de disfunción renal en agudo o subclínico 11.

Dependiente del tiempo:

- Rechazo hiperagudo, de presentación momentos después de realizado el trasplante, es mediado por anticuerpos preformados circulantes, específicos contra antígenos situados en las células endoteliales del injerto. En la actualidad su frecuencia es baja ya que se realiza compatibilidad de grupo sanguíneo y prueba cruzada en la busca de anticuerpos contra células del donante 10.
- Rechazo agudo, se produce en días o semanas después del trasplante, se debe a una respuesta estimulada por aloantígenos en el injerto mediado por linfocitos T CD8 y CD4, en este caso los anticuerpos contribuyen especialmente al componente vascular del rechazo agudo 10.
- Rechazo crónico, presente a lo largo de meses o años post trasplante, conduce a pérdida progresiva de la función renal, muchas veces de difícil tratamiento por la presencia de poca cantidad de tejido rescatable, presencia de fibrosis y estrechamiento gradual de los

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

vasos sanguíneos. Aunque nuevamente se atribuye gran parte de la fisiopatología de estos casos a los linfocitos T, se sabe que los aloanticuerpos tienen un papel importante 10.

- Rechazo agudo mediado por anticuerpos, por lo general inicia días después del trasplante o semanas si se utilizó anticuerpo anti linfocito, se caracteriza clínicamente por el deterioro rápido de la función renal asociado al proceso inflamatorio. Genera una respuesta a los aloantígenos del injerto con la producción de anticuerpos cuyo objetivo son las moléculas correspondientes al CPH, en el endotelio de capilares peritubulares y glomerulares lo que provoca la liberación de varias moléculas de daño como factor de Von Willebrand, selectina P que promueve la agregación plaquetaria, citocinas y quimoquinas como IL1 alfa, IL8, CCL2 que causa adherencia de leucocitos al glomérulo (glomerulitis) y dilatación de los capilares peritubulares, además de C3a y C5a, conocidos como factores fundamentales de las cascada del complemento y de la formación del complejo de ataque a la membrana 12.

A pesar de que la fisiopatología parece ser tan contundente se ha descrito que al menos el 25% de los episodios de rechazo agudo son causados **al menos en parte** a anticuerpos contra moléculas del CPH, ha ocurrido en pacientes que han recibido todo tipo de terapia de inmunosupresión incluso con aquellas que provocan una depleción linfocitaria profunda, es decir no hay hasta la actualidad una terapia que impida el RHA al cien por ciento 13.

- Rechazo celular agudo, es la forma más común de rechazo agudo, se inicia cuando los aloantígenos del donador son presentados a los linfocitos T del receptor a través de las

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

células presentadoras de antígenos, las células T estimuladas se diferencian en varios subgrupos y regresan al injerto para su destrucción 11.

Las células B pueden también funcionar como presentadoras de antígenos utilizando inmunoglobulinas y moléculas del CPH clase II de su superficie. Incluso las células epiteliales y endoteliales pueden ser presentadoras de antígenos para activar linfocitos T ya sean CD8 o CD4 si las moléculas del CPH implicadas son de clase I o II respectivamente 11.

Dentro de algunos de los hallazgos histopatológicos tenemos la tubulitis que se considera una lesión importante en el diagnóstico de rechazo celular agudo, se cree que contribuye al aumento abrupto de la creatinina y que se trata de una lesión dependiente de células T, que ocurre en la ausencia de células B y aloanticuerpos 14. La endarteritis otro hallazgo que de la misma manera se ha descrito ocurre sin la participación de anticuerpos como se muestra en células B de ratones knockout 14.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Desde hace más de medio siglo se ha iniciado el tratamiento de la enfermedad renal crónica terminal mediante el trasplante renal y desde el comienzo se ha luchado contra los episodios de rechazo, a lo largo del tiempo se ha intentado describir diferentes clasificaciones que incluyan y logren diferenciar de manera adecuada los episodios de rechazo para así poder dirigir los tratamientos de manera oportuna en tiempo y en forma, es decir, hacia una u otra vía, sin embargo en la actualidad creemos que no es posible dictaminar de manera tan arbitraria los diferentes

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

mecanismos que están involucrados ya que como hemos descrito previamente existen fuertes razones científicas en diferentes publicaciones para afirmar que existe la posibilidad de que los diferentes mecanismos fisiopatológicos estén imbricados, como por ejemplo los RAH C4d negativos, los RAC C4d positivos, la inclusión de arteritis en ambos tipos de rechazo, los episodios de rechazo mixto, etc., e incluso en postulados de inmunología básica, como el hecho de que las células B pueden participar en la coestimulación de linfocitos T como presentadoras de antígenos, y que pueden al contrario diferenciarse en células plasmáticas y producir anticuerpos gracias al estímulo de células T. Por todo esto y con el fin de administrar un adecuado tratamiento a tiempo consideramos que es necesaria una nueva clasificación para los episodios de rechazo.

a. Pregunta de investigación.

¿La fisiopatología que media el rechazo agudo en el aloinjerto renal se da a través de mecanismos humorales y celulares que ocurren en forma simultánea o bien secuencial a lo largo del tiempo?

b. Hipótesis.

El rechazo no es un proceso cuya fisiopatología sea únicamente mediada por uno u otro mecanismo, sino que ambos ocurren en forma simultánea o bien secuencial.

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

Al utilizar una nueva clasificación donde se combinen variables de mecanismos humorales y celulares se podrían tomar mejores decisiones en cuanto al tratamiento y al seguimiento/sobrevida del aloinjerto renal.

c. Objetivos.

- Identificar las variables que permitan separar un caso de rechazo agudo (RA) con componente predominantemente celular de uno con predominio de componente humoral.
- Proponer otra clasificación de RA en caso de no poder identificar variables que permitan la adecuada discriminación de los tipos de RA, tomando en cuenta que los mecanismos de daño tanto celular como humoral pueden estar imbricados en mayor o menor medida a lo largo del tiempo.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Población incluida.

Biopsias de aloinjertos renales, fijadas en formol al 10% e incluidas en parafina, de pacientes con diagnósticos de rechazo agudo humoral (RAH), rechazo agudo celular (RAC) y biopsias cero (de donadores al momento de trasplante) analizadas en el servicio de patología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; durante el periodo de enero 2011 a diciembre 2012, valorados con la clasificación BANFF 2013.

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

Dichas biopsias incluían marcaje para mieloperoxidasa (MPO) y lisozima, así como conteo de eosinófilos peritubulares en las tinciones de hematoxilina eosina. Se consideró además como Rechazo mixto (RM) a aquellas biopsias de aloinjertos renales que presentaban características de rechazo humoral como son: *Glomerulitis, Capilaritis peritubular, Infiltración de células plasmáticas* y además presentaban datos de rechazo celular como son *Inflamación intersticial y tubulitis*, todas estas según la clasificación de BANFF 2013. Estas variables por lo menos con *grados 2 a 3* en nuestra escala ordinal.

b. Metodología.

Nuestra base de datos incluía también datos demográficos como edad, genero, presencia de hipertensión arterial, riesgo inmunológico, riesgo de infección por Citomegalovirus, tipo de trasplante, número de trasplantes, tiempo de isquemia, tiempo de evolución post trasplante, tratamiento del rechazo y función renal basal, al momento del rechazo agudo, numero de haplotipos compartidos, niveles de tacrolimus al momento del diagnóstico, proteinuria el primer y segundo mes.

ETIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA	NUMERO
No determinada	0
G. Focal y segmentaria	1
Lupus	2
Ig A	3
Glomerulonefritis no especificada	4
G. membranosa	5
Enfermedad congénita	6
Nefropatía por uratos	7
Nefropatía crónica del injerto previo	8

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

RIESGO INMUNOLOGICO	NUMERO
Bajo	0
Intermedio	1
Alto	2

RIESGO PARA CMV	NUMERO
Bajo	0
Intermedio	1
Alto	2

TIPO DE TRASPLANTE	NUMERO
Donador vivo relacionado	0
Donador vivo no relacionado	1
Donador cadavérico	2

Las variables histológicas valoradas fueron Fibrosis intersticial, Inflamación (I), Capilaritis peritubular (PTc), Eosinofilos, Tubulitis (T), Endarteritis (UV), Células plasmáticas (CP), Glomerulopatía crónica del trasplante (CG), Arteriopatía crónica (CV), Arteriopatía hialina, Glomerulitis (G), Atrofia tubular (CT), Marcaje C4d, Marcaje para Lisozima, Marcaje para Mieloperoxidasa que fueron codificadas en una **escala ordinal** de 0 (ausencia de la característica) a 3 (máxima intensidad del parámetro).

Fibrosis intersticial	Inflamación intersticial	Capilaritis peritubular
Eosinofilos	Tubulitis	Endarteritis
Células plasmáticas	Glomerulopatía crónica del trasplante	Arteriopatía crónica
Arteriopatía hialina	Glomerulitis	Atrofia tubular
Marcaje C4d	Marcaje Lisozima	Marcaje MPO

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

SEVERIDAD EN LAS VARIABLES	NUMERO
Negativo	0
Leve	1
Moderado	2
Severo	3
NSH	No se hizo

c. Criterios de inclusión y exclusión.

- Inclusión:

Se incluyeron todas las biopsias de aloinjertos renales de pacientes con diagnósticos de rechazo agudo humoral (RAH), rechazo agudo celular (RAC) y biopsias cero (de donadores al momento de trasplante) analizadas en el servicio de patología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; durante el periodo de enero 2011 a diciembre 2012.

Dichas biopsias debían incluir marcaje para mieloperoxidasa (MPO) y lisozima, así como conteo de eosinófilos peritubulares en las tinciones de hematoxilina eosina.

- Exclusión:

Se excluyeron aquellas biopsias que no contaban con material histológico suficiente para su análisis, aquellas que habían sufrido deterioro por el tiempo de almacenamiento y por lo tanto no podían ser adecuadamente analizadas.

d. Análisis estadístico.

- Los resultados se expresan como promedio \pm DS, mediana con IQR o bien como proporciones, según corresponda. Se llevó a cabo un análisis de correlación de Pearson y las comparaciones entre grupos se efectuaron mediante prueba T para grupos independientes o con ANOVA de 1 vía. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba X².
- Para la reducción de datos y generación de una nueva clasificación de los casos se empleó el análisis de Factor con rotación ortogonal y con componente principal como método de extracción. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22 para Windows.

V. ASPECTOS ETICOS.

El estudio no incluyó maniobras de intervención debido a que se trabajó con muestras histológicas obtenidas por biopsia ya disponibles previamente en el departamento de Patología, clasificadas como rechazo agudo humoral (RAH), rechazo agudo celular (RAC) y biopsias cero, además con este material se pudo clasificar las muestras también como Rechazo mixto (RM) según los criterios ya descritos previamente.

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

En el estudio se siguieron los principios éticos emitidos en la declaración de Helsinki, las pautas establecidas por la Organización Mundial de la Salud y lo establecido en el reglamento de la Ley General de la Salud en materia de investigación para la salud.

RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS

El presente estudio se realizó en un instituto de tercer nivel de atención a la salud, el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH). Se utilizó tejido renal de biopsias ya existentes en el archivo del servicio de Patología, donde fueron analizados por una médico adscrito patóloga. La recolección del resto de la información clínica fue realizada por una médico residente del servicio de Nefrología, Natalia Cardona Quintanilla. El análisis estadístico fue realizado por un médico adscrito al servicio de Nefrología. Se hizo uso de las instalaciones y la infraestructura ya disponibles en el INCICH.

VI. RESULTADOS

Se obtuvieron 87 biopsias renales de un total de 74 pacientes, se dividieron en cuatro grupos: Grupo 1 Rechazo agudo humoral (RAH) con un total de 31 biopsias (35.6%), Grupo 2 Rechazo agudo celular con un total de 27 biopsias (31%), Grupo 3 Rechazo mixto con un total de 21 biopsias (24%) y Grupo 4 Biopsias cero con un total de 8 biopsias (9.1%).

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

Observamos que el grupo de RAC compartía características con RAH en el 85% de los casos, estas variables compartidas fueron Glomerulitis (G) en el 29.6%, Infiltración por células plasmáticas (CP) 51.8% y capilaritis peritubular (PTc) 74%, todas con grados de la escala ordinal de 2 y 3, datos considerados prácticamente patognomónicos de rechazo mediado por anticuerpos según la clasificación BANFF 2013.

En el Grupo 3, Rechazo mixto, se presentaron las siguientes variables con la máxima intensidad del parámetro, es decir grado 3, Inflamación intersticial (I) en el 80.9% de los casos, Infiltración por células plasmáticas (CP) en el 57% de los casos, Tubulitis (T) en el 28.5% de los casos y Marcaje C4d en el 28.7% de los casos.

Para poder plantear una nueva clasificación se eligieron las siguientes variables presentes en los tres grupos Rechazo agudo Humoral (RAH), (RAC) y (RM).

CAPILARITIS PERITUBULAR
CÉLULAS PLASMÁTICAS
TUBULITIS
INFLAMACIÓN
GLOMERULITIS

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

En base a esto se propuso la nueva clasificación como se ve a continuación:

Grado	Característica	Nomenclatura previa
I	Levemente agresivo	Mixto
II	Moderadamente agresivo	Celular
III	Severamente agresivo	Humoral

Con el fin de definir el método de partición y evaluar la relación que existía entre estas variables y la posibilidad de diferenciar claramente cada grupo propuesto en la nueva clasificación, se realizó una prueba no paramétrica, el análisis de correlación de Pearson y las comparaciones entre grupos se efectuaron mediante prueba T para grupos independientes o con ANOVA de 1 vía.

- Correlaciones no paramétricas Grupo 1 (Rechazo Agudo Humoral):

CELULAS PLASMATICAS	INFLAMACION	0.55
	TUBULITIS	0.53
	CAPILARITIS PERITUBULAR	0.75

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

TUBULITIS	CELULAS PLASMATICAS	0.53
	INFLAMACION	0.58
	CAPILARITIS PERITUBULAR	0.60

INFLAMACION	CELULAS PLASMATICAS	0.55
	TUBULITIS	0.58
	CAPILARITIS PERITUBULAR	0.75

- Correlaciones no paramétricas Grupo 2 (Rechazo Agudo Celular):

CELULAS PLASMATICAS	GLOMERULITIS	0.67
	CAPILARITIS PERITUBULAR	0.61

GLOMERULITIS	CELULAS PLASMATICAS	0.67
	CAPILARITIS PERITUBULAR	0.62

TUBULITIS	C4d	0.66
------------------	------------	-------------

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

- Correlaciones no paramétricas Grupo 3 (Rechazo Mixto):

CELULAS PLASMATICAS	EOSINOFILOS	0.58
	INFLAMACION	0.50
	CAPILARITIS PERITUBULAR	0.57

EOSINOFILOS	CELULAS PLASMATICAS	0.58
	INFLAMACION	0.58

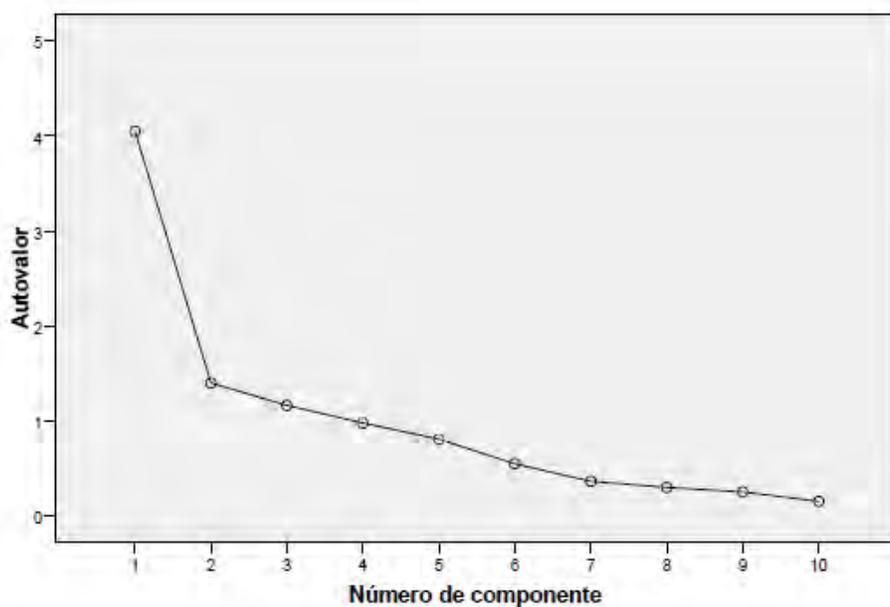
INFLAMACION	CELULAS PLASMATICAS	0.50
	EOSINOFILOS	0.58

Se encontró asociación significativa entre variables dentro de los tres grupos, lo que impedía su división o partición en conjuntos completamente separados y diferentes. En función de la alta correlación de las diferentes variables se buscó un nuevo método de clasificación.

Se buscó identificar variables latentes o componentes mediante análisis de Factor con componente principal como método de extracción, que intenta explicar la configuración de las correlaciones dentro de un conjunto de variables observadas. Para corroborar la aplicabilidad de la prueba se realizó medida de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) y prueba de esfericidad de Bartlett con resultados de 0.776 y 0.000 respectivamente.

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

En un inicio obtuvimos un total de 10 componentes, con el grafico de sedimentación y la magnitud de auto valores de dicho análisis se extrajeron cuatro componentes o factores con un porcentaje total de varianza explicada del 72% por lo que fueron los que se tomaron en cuenta.



VARIANZA TOTAL EXPLICADA									
COMPO -NENTE	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción			Sumas de las satur. al cuadrado de la rotación		
	Total	% de la Varianza	% Acum.	Total	% de la Varianza	% Acum.	Total	% de la Varianza	% Acum.
1	2.944	29.442	29.442	2.944	29.442	29.442	2.470	24.70	24.70
2	1.792	17.919	47.361	1.792	17.919	47.361	1.687	16.87	41.57
3	1.271	12.710	60.071	1.271	12.710	60.071	1.643	16.43	58.00
4	1.216	12.164	72.235	1.216	12.164	72.235	1.423	14.23	72.23
5	0.902	9.024	81.259						
6	0.669	6.691	87.949						
7	0.419	4.187	92.136						
8	0.319	3.186	95.322						
9	0.282	2.823	98.145						
10	0.185	1.855	100.0						

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

En la matriz de componentes podemos observar las diez variables asignadas a cada uno de los factores o componentes y sus valores.

Matriz de Componentes				
	1	2	3	4
Capilaritis peritubular (PTc)	0.911			
Células plasmáticas	0.846			
Inflamación	0.790			
Tubulitis	0.608			
Lisozima		0.841		
MPO		0.753		
Endarteritis			0.631	
C4d			0.609	
Eosinofilos				0.634
Glomerulitis				

El siguiente paso fue realizar rotación ortogonal y así poder acercar más los ejes obteniendo mejores valores para cada variable, siempre tomando en cuenta aquellos mayores a 0.6.

Los cuatro componentes se caracterizaban por:

- Factor o componente 1 formado por las variables tubulitis, inflamación, capilaritis peritubular e infiltración por células plasmáticas.
- Factor o componente 2 formado por la positividad para las tinciones Lisozima y MPO.
- Factor o componente 3 con positividad para infiltración con eosinófilos y glomerulitis.

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

- Factor o componente 4 formado por endarteritis y marcaje C4d.

Matriz de Componentes Rotados				
	1	2	3	4
Tubulitis	0.862			
Inflamación	0.814			
Capilaritis peritubular (PTc)	0.755			
Células plasmáticas	0.672			
Lisozima		0.870		
MPO		0.839		
Eosinofilos			0.726	
Glomerulitis			0.602	
Endarteritis				0.785
C4d				0.778

Podemos observar que en los cuatro Factores o componentes no se comparten variables y que predominaron los casos de riesgo inmunológico bajo (Fig. 1). El trasplante de donador vivo relacionado predomino en el componente 4, en el Factor o componente 1 predominaron los donadores vivos no relacionados, los injertos de donador fallecido fueron iguales en frecuencia en los cuatro Factores o componentes (Fig. 2). El género femenino predomino en el factor 2 y el masculino en los componentes 1 y 4 (Fig. 3).

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

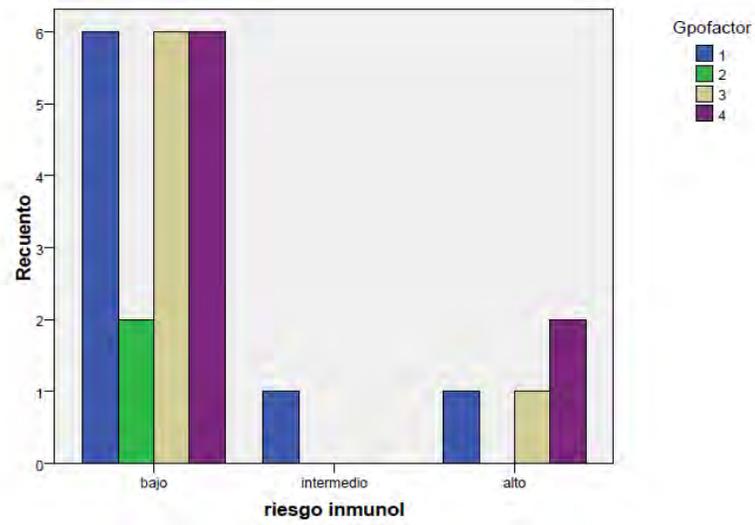


Fig. 1

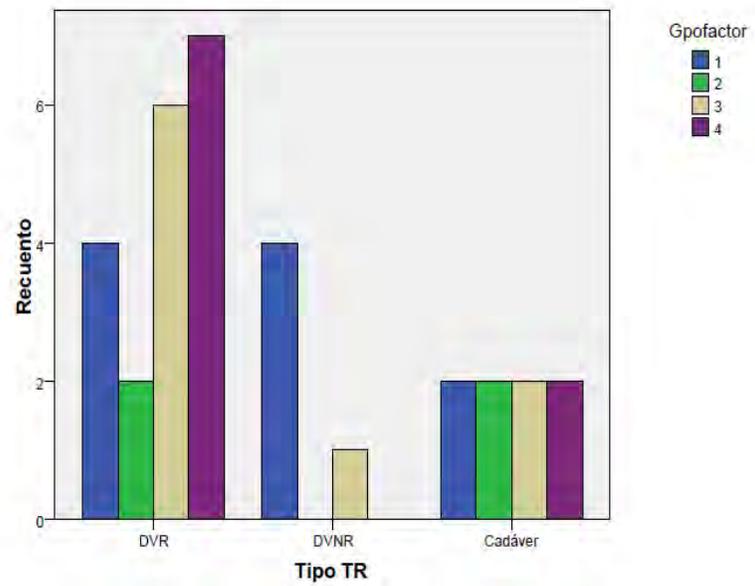


Fig. 2

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

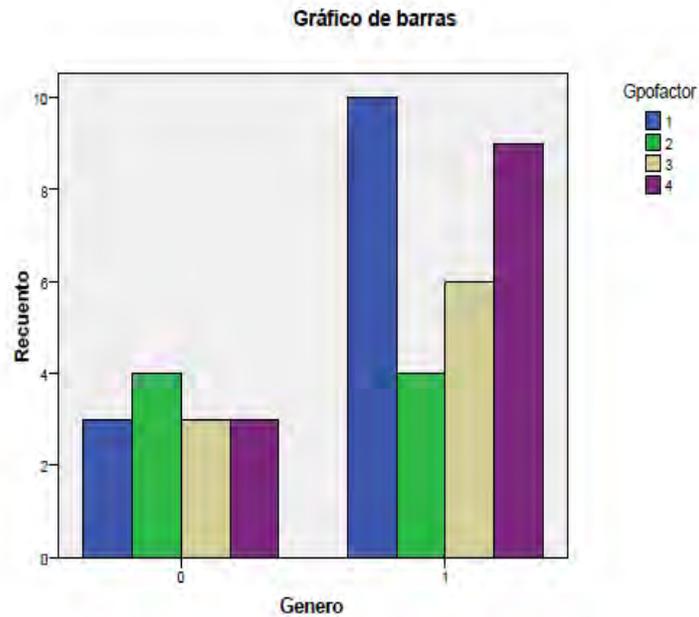


Fig. 3

El mayor deterioro de la función renal al momento del diagnóstico de rechazo agudo y al primer y segundo mes del diagnóstico (Fig. 4,5,6) , así como el mayor Delta de creatinina (definido como la resta de Cr basal – Cr al segundo mes) fue en los casos pertenecientes al Factor o componente 3 (Fig. 7).

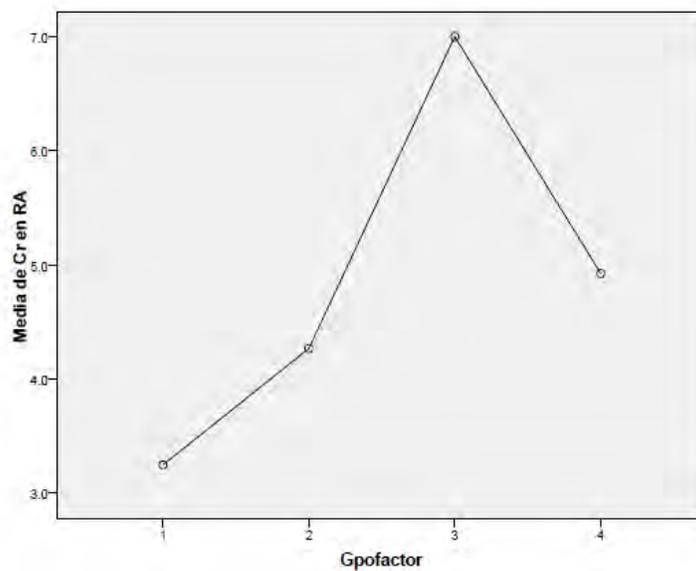


Fig. 4

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

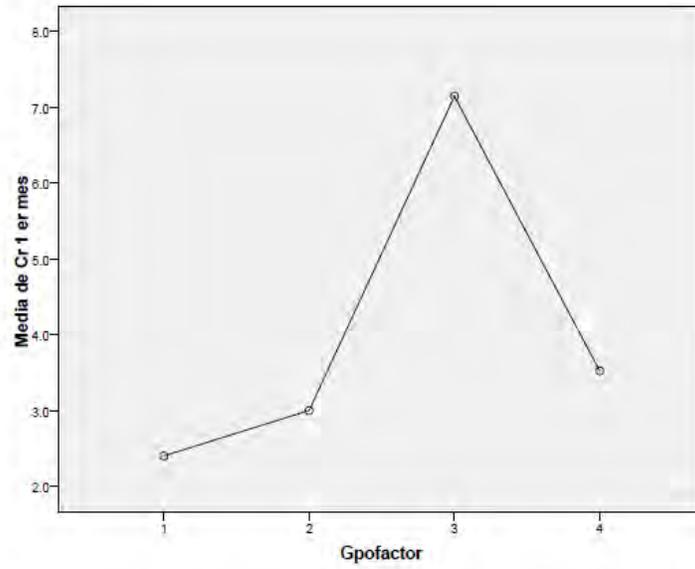


Fig. 5

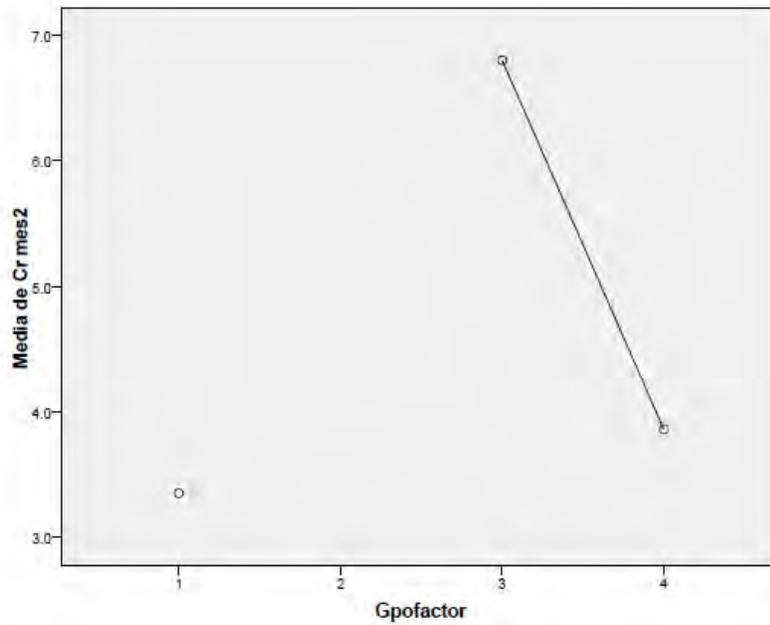


Fig. 6

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

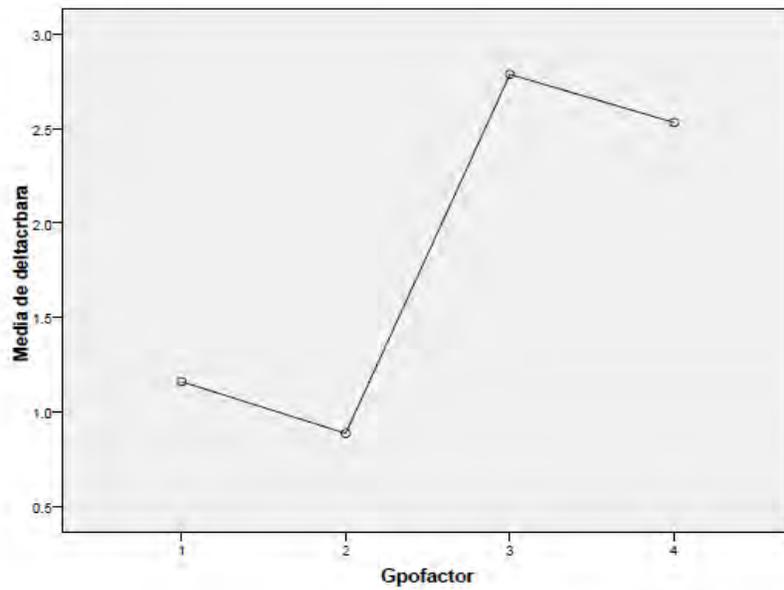


Fig. 7

En el Factor o componente 4 se presentaron los casos con mayor proteinuria al segundo mes del diagnóstico de rechazo agudo (Fig. 8).

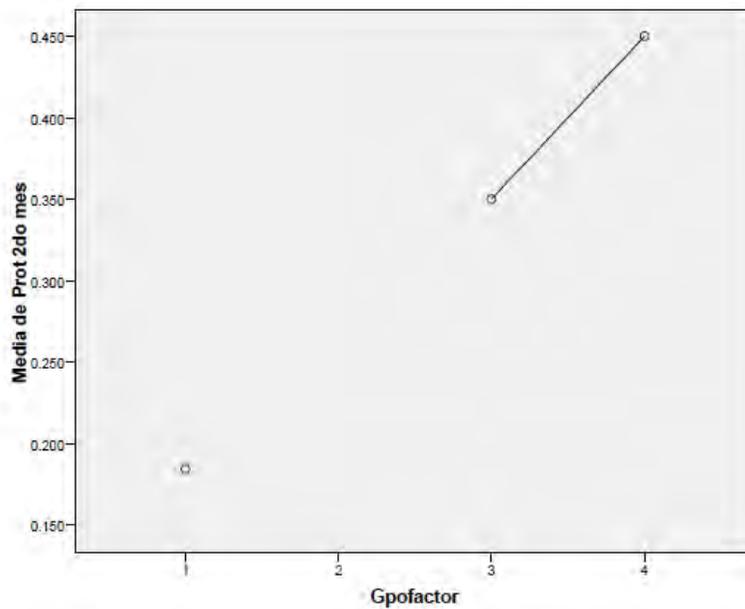


Fig. 8

VII. DISCUSIÓN

En la actualidad la biopsia renal sigue siendo la herramienta diagnóstica más importante para los casos donde se sospecha la presencia de rechazo ¹⁵, a lo largo del tiempo se han propuesto clasificaciones que intentan incluir de la manera más eficiente los diferentes tipos de rechazo, correlacionando su severidad en cuanto a pérdida de la función, su respuesta al tratamiento entre otras, la clasificación de Banff no es la excepción sin embargo aun con todas las actualizaciones y el estudio incansable de nefrólogos, nefropatólogos y demás ramas afines, la fisiopatología y la evolución de los casos de rechazo en los injertos renales aún no está completamente comprendida, ya que a pesar de que se intenta encasillar cada episodio en un tipo particular de rechazo con el fin de instaurar el tratamiento necesario y oportuno muchos de los casos continúan su progresión hacia la pérdida de la función renal representando un costo muy alto de pérdida de injertos funcionantes que si bien analizamos lo que cada uno representa en cuanto a supervivencia de los pacientes y el esfuerzo para lograr la realización de los trasplantes es urgente continuar la búsqueda de las mejores herramientas para frenar este fenómeno.

Es en este contexto que la clasificación de Banff actual no nos permite quedar completamente satisfechos y nos deja muchas dudas sobre todo en relación a lo arbitrario de la partición de grupos, cada uno de los cuales es considerado con mecanismos fisiopatológicos separados y diferentes, esto último no parece ser real ya que como hemos descrito previamente las diferentes vías inmunológicas implicadas están relacionadas incluso por coestimulación como es el caso de los linfocitos B que pueden estar presentes como presentadores de antígenos en los episodios de rechazo agudo celular (RAC) ¹¹.

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

Existen publicaciones actuales donde se evidencio la presencia de arteritis de la íntima, hallazgo propio del rechazo agudo celular (RAC) en la clasificación de BANFF, en estos casos como parte del rechazo agudo humoral (RAH) incluso en ausencia de anticuerpos anti donador específico positivos, exponiendo este hallazgo vascular como factor de peor pronóstico, presente también en casos de rechazo mixto ^{16,17}. Otro ejemplo de esta sobre posición de características entre ambos tipos de rechazo es la positividad para el marcaje C4d en capilares peri tubulares que se había tomado como un dato de suma importancia al momento de diagnosticar un episodio de RAH, sin embargo actualmente existen publicaciones al respecto donde se ha demostrado que hasta un 30 a 45% de los casos de rechazo humoral demostrable con datos histopatológicos resultan con C4d negativo acompañado de hallazgos como glomerulitis y capilaritis peri tubular datos “propios” de RAH, existiendo también casos de RAC que presentan positividad para este marcaje sin determinar una diferencia en la supervivencia o la tasa de filtrado glomerular ^{18,19,20,21}, por todo lo anterior es que en los criterios de BANFF 2013 esta aceptada la existencia de Rechazo agudo humoral (RAH) C4d negativo ¹⁷.

En la literatura se ha propuesto también el diagnóstico de rechazo mixto, un hallazgo que se ha dejado de lado en la mayoría de las clasificaciones ya que por practicidad se ha optado por reconocer el diagnóstico de rechazo celular y aquel mediado por anticuerpos como entidades completamente separadas, sin embargo varios cambios a lo largo de las reuniones de expertos han ido apoyando la presencia de una fisiopatología mixta, en 1990 el RAH se identificó en base al daño de la microcirculación asociado a células inflamatorias intracapilares + anticuerpos anti donador específico (DSA), también se hizo una distinción con RAC por los cambios epiteliales e intersticiales y en 2002 se aceptó añadir el marcaje con C4d al diagnóstico de RAH, sin embargo

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

a pesar de esto y de administrar un adecuado tratamiento aún no se puede explicar porque la progresión continúa y eventualmente se pierde la función renal en un porcentaje muy importante de los casos 22.

En 2002 se iniciaron dos estudios prospectivos amplios para investigar el porqué de esta progresión, el estudio Genome Canada y el estudio DEKAF (Deterioration of Kidney Allograft Function), enfatizaron la presencia del diagnóstico de rechazo mixto de predominio en el primer año post trasplante que mostraba condiciones reversibles y tratables en su mayoría, lo que lo convierte en un diagnóstico de suma importancia para definir la sobrevida del injerto 22.

Otro estudio que también marca la relevancia de la superposición de los hallazgos es el de Willicombe et al. que menciona a los rechazos agudos celulares (RAC) C4d positivos con presencia de anticuerpos anti donador específico (DSA) cursan con mayor riesgo de perder la función del injerto a mediano plazo, así como aquellos con componentes humorales (por ejemplo glomerulitis y/o capilaritis peritubular) que tienen peor pronóstico comparado con RAC puro, por lo que concluyen que estos casos pueden beneficiarse de inmunoterapia más agresiva 23, nuevamente influyendo en la sobrevida.

En otro estudio que realizó seguimiento a pacientes post trasplantados que trataba de comprender las causas de la falla en la función renal, la relación entre la presencia de RAH y la no adherencia al tratamiento inmunosupresor, concluyó que de un total de 315 casos, el rechazo mixto correspondía a un porcentaje nada despreciable de un 5%, por lo que la clasificación de BANFF puede estar subestimando este diagnóstico 12.

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

Estos son algunos de los principales motivos por los que es de suma importancia encontrar otros marcadores que apoyen el diagnóstico, que sean costo efectivos y estén disponibles en la mayor parte de los centros, se propone identificar y evaluar la estructura de un nuevo sistema de clasificación de rechazo agudo en aloinjertos renales, tomando en cuenta las variables histológicas usualmente empleadas para definir un caso de rechazo agudo como celular o humoral en la clasificación de BANFF, así como otras características histológicas, tales como la presencia de eosinófilos peritubulares y el inmunomarcaje para lisozima y mieloperoxidasa (MPO) en tejido renal.

Estos últimos tres marcadores han demostrado desde hace varias décadas su relevancia en el diagnóstico de rechazo agudo, se ha propuesto la presencia de eosinófilos en las biopsias de aloinjertos renales como factor de pronóstico adverso para el desenlace del rechazo agudo ²⁵. En otras publicaciones con más de 160 casos, aquellos con ausencia de eosinófilos en el tejido (considerados como casos control) la severidad fue más baja según la clasificación de BANFF ($p < 0.002$), los casos con presencia de eosinófilos presentaron menores tasas de sobrevida, curso más severo de rechazo, presencia de daño vascular y peor respuesta al tratamiento ^{26,27}, también se ha descrito la positividad para Mieloperoxidasa sérica en el trasplante de corazón con una elevación significativa al momento del episodio de rechazo ²⁸. En cuanto al marcaje para lisozima se ha demostrado su relevancia desde hace varias décadas hasta la actualidad, en muestras de aloinjertos renales con diagnóstico de rechazo se encontró positividad para lisozima en tejido renal de rechazos agudos e hiperagudos, así como en aquellos con datos de daño vascular necrotizante ²⁹.

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

En un estudio más reciente que tomo en cuenta casos con diagnóstico de RAH, RAC y biopsias cero de dos años consecutivos, se buscó la presencia de eosinófilos a nivel tubulointersticial y la positividad del marcaje para mieloperoxidasa y lisozima, dentro de las conclusiones se documentó que en presencia de RAH la infiltración por eosinófilos y el inmunomarcaje para mieloperoxidasa y lisozima son mayores en comparación con el diagnóstico de RAC, aunque la positividad se encontraba en ambos grupos, además hubo relación con mayores cifras de creatinina y mayor positividad para MPO y lisozima en todos los tipos de rechazo, además de una asociación significativa de lesión tisular en los diferentes grupos de estudio a mayor grado de positividad para lisozima, $p < 0.002$ y para MPO $p < 0.00$, pudiendo ser por lo tanto herramientas diagnósticas útiles en casos de rechazo de injertos renales 24.

La prevención del rechazo crónico, al cual se atribuye un papel importante en la pérdida de injertos funcionantes, requiere intervenir con un tratamiento que interfiera con dos o más vías fisiopatológicas 14, en vista de la importancia de la coestimulación que como ya se ha mencionado es una parte esencial del mecanismo fisiopatológico en el rechazo, debemos recordar que las células T estimuladas de manera indirecta también pueden ayudar a las células B a expandirse y diferenciarse en células plasmáticas y así producir anticuerpos contra las moléculas del CPH del donador 14. Esto último también apoya el hecho de que existen dos o más vías implicadas en la fisiopatología de cada episodio de rechazo y que los mecanismos de daño tisular mediado por células y por anticuerpos aparecen frecuentemente, en mayor o menor grado, en forma simultánea en los casos de Rechazo agudo (RA).

Por todo lo anterior la clasificación de un RA como puramente celular o humoral parece poco útil y probablemente lleva a decisiones limitadas de tratamiento, lo cual es de suma importancia al

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

determinar la mayor o menor sobrevida del aloinjerto renal. Como hemos mencionado existen publicaciones que apoyan la teoría de la existencia de un tipo de Rechazo mixto, postulando que es un diagnóstico de predominio en el primer año post trasplante por lo que es de suponer que se trata de tejido más susceptible al tratamiento, nuevamente poniendo en evidencia que la temporalidad para las decisiones en cuanto a la instauración y tipo de tratamiento son primordiales 22.

En el presente estudio se buscó proponer una clasificación que dividiera los grupos de rechazo no basados en las características fisiopatológicas de manera separada, o en el involucro de uno u otro tipo de células o mecanismos, sino donde se pudieran reunir las diferentes variables histopatológicas (capilaritis peri tubular, infiltración por células plasmáticas, glomerulitis, tubulitis e inflamación intersticial) que fueron tomadas no de manera arbitraria sino porque consideramos eran parte tanto de los mecanismos fisiopatológicos del RAC como del RAH, todo esto con el fin de predecir de la manera más acertada el pronóstico de la función renal. En un inicio la propuesta de clasificación pretendía dividirse en levemente agresivo, moderadamente agresivo y severamente agresivo o grupos I, II y III respectivamente, tomando en cuenta que tal vez pudieran corresponder a los previamente conocidos como rechazo mixto, rechazo celular y humoral por el tipo de evolución que estos suelen presentar. Sin embargo una vez que analizamos el conjunto de los datos encontramos que existía una asociación significativa entre las variables lo que impedía su división, por lo que hicimos uso de otra herramienta que es el análisis de factor para intentar explicar la correlación del conjunto, con lo que se obtuvieron cuatro componentes o factores que explicaban la mayoría de la varianza (72%), entre ellos no se compartían variables y las cargas eran significativas e incluso aumentaba su valor una vez que se

realizó rotación ortogonal. Pudiendo finalmente observar que el tercer componente o factor es aparentemente el de peor pronóstico ya que fueron los casos que presentaron mayor deterioro de la función renal al momento del diagnóstico, al primer y segundo mes así como un mayor Delta de creatinina (definido como la resta de Cr basal – Cr al segundo mes).

VIII. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio nos demuestran que existe un número no despreciable de casos con diagnóstico de Rechazo mixto entre los casos de rechazo agudo (RA), es decir, que comparte características tanto de RAH como RAC, lo que apoya la teoría de un proceso múltiple que explique la fisiopatología del rechazo en aloinjertos renales y que por lo tanto amerita tratamiento dirigido a varias vías.

La clasificación propuesta basada en el análisis de Factor con cuatro componentes podría representar una herramienta útil para fines de diagnóstico y tratamiento. Nos muestra que el tercer Factor o componente conformado por la presencia de Eosinofilos y Glomerulitis, cursa con peor pronóstico, así podríamos pensar que aquellos casos que pertenecieran a esta categoría al utilizar esta propuesta de clasificación podrían tener mayor deterioro y por lo tanto requerir mayor agresividad y prontitud al momento del inicio del tratamiento.

Por otro lado la variables que aquí se proponen no implican un mayor costo para los diferentes centros ya que se tratan de aquellas ya requeridas en la actualidad para llegar al diagnóstico según la clasificación BANFF. Las tinciones especiales representadas por Lisozima y MPO tampoco

implican mayor costo o técnicas demasiado especializadas sino simplemente la intervención de un nefropatólogo(a) experto.

Su valor como método de clasificación, así como conocer si permite identificar diferentes desenlaces con base en diferentes tratamientos establecidos, deberá de ser evaluado en un futuro en un estudio con mayor tamaño muestral y seguimiento a un plazo más prolongado.

IX. LIMITANTES

El tamaño muestral es probablemente inadecuado y esto disminuye el valor del estudio como método de clasificación.

Las tendencias observadas probablemente lograrían significancia estadística con una población más grande, sobre todo los datos clínicos deberían ser más amplios ya que en el presente trabajo no se contó con la información completa de todos los casos.

Se trata de un estudio retrospectivo, el realizar un seguimiento a largo plazo de manera prospectiva permitiría identificar diferentes desenlaces con base en diferentes tratamientos establecidos.

X. REFERENCIAS

1. United States Renal Data System 2014.
2. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banffworking classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int.* 1993 Aug; 44(2):411-22.
3. Lynn D. Cornell, R. Neal Smith, and Robert B. Colvin. Kidney transplantation mechanisms of rejection and acceptance. *Kidney transplantation* 2008.
4. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*; 9 (Suppl 3): S23–S24.
5. Mark Haas, Dorry L. Segev, Lorraine C. Racusen, Serena M. Bagnasco, et al. C4d Deposition without Rejection Correlates with Reduced Early Scarring in ABO-Incompatible Renal Allografts. *J Am Soc Nephrol* 20: 197–204, 2009.
6. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney International* 1993 Jun; 43 (6):1333-8.
7. Kormendi F, et al. The importance of eosinophil cells in kidney allograft rejection. *Transplantation* 1988, vol 45, 537-539.
8. James J. Lee, Helene F. Rosenberg, *Eosinophils in Health and Disease*, 1st edition. Pp 527-9.

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

9. Claudio Ponticelli. The mechanisms of acute transplant rejection revisited. *JNEPHROL* 2002(25) 150-158.
10. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. *Inmunología básica, funciones y Trastornos del Sistema inmunitario*. Cuarta edición, 2014 Elsevier Saunders.
11. Brian J. Nankivell, M.D., Ph.D., and Stephen I. Alexander, M.B., B.S., M.P.H. Rejection of the Kidney Allograft. *N Engl J Med* 2010 volume 363.
12. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M. Understanding the causes of Kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *American journal of transplantation* 2012, 12: 388-399.
13. Lorenz M, Regele H, Schillinger M, Exner M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. 2004. Risk factors for capillary C4d deposition in kidney allografts: evaluation of a large study cohort. *Transplantation* 78:447–52.
14. *Kidney Transplantation: Mechanisms of Rejection and Acceptance* Lynn D. Cornell, R. Neal Smith, and Robert B. Colvin. Department of Pathology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2008. 3:189–220.
15. Eduardo Vázquez Martul, y J Veiga Barreiro. *Patología del trasplante renal, Importancia de la biopsia en la correlación Clínico-patológica*. *Rev Esp Patol* 2002; (35), 3: 279-294.
16. Lefaucheur, Loupy, Vernerey et a. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *THE LANCET*, Vol. 381, No 9863, 313-319, January 2013.

17. Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions. American Journal of Transplantation 2014, 14 272-283.
18. M. Neves P. Cotovio, S. Machado, L. Santos. C4d Deposits in Acute “Cel-Mediated” Rejection: A Marker for renal prognosis?. Transplantation Proceedings. 44, 2360-2365 (2012).
19. Shamila Mauiyyedi, Marta Crespo, A. Bernard Collins. Acute Humoral Rejection in Kidney Transplantation: II. Morphology, Immunopathology and Pathologic Classification. J Am Soc Nephrol 13: 779-787, 2002.
20. M. Hass. C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts: evidence for its existence and effect on graft survival. Clinical Nephrology. Vol. 75 – No 4/2011 (271-278).
21. M. Kara, F. Demir, P. Ata. The impact of C4d staining as a humoral injury marker. Transplant Proc. 2012 Jul-Aug;44(6):1694-6.
22. Philip F. Halloran, Jeff P. Reeve, Andre B. Pereira. Antibody-mediated rejection, T cell-mediated rejection, and the injury-repair response: new insights from the Genome Canada studies of kidney transplant biopsies. Kidney International (2014) 85, 258-264.
23. Michelle Willicombe, Candice Rufosse, Paul Brookes. Acute cellular rejection: Impact of donor-specific antibodies and C4d. Transplantation, vol 97, Number 4, February 27,2014.
24. Francisco Domínguez Quintana, Francisco Eugenio Rodríguez Castellanos.
Inmunomarcaje para lisozima y mieloperoxidasa en neutrófilos e infiltración

PROPUESTA DE CLASIFICACION DE EPISODIOS DE RECHAZO AGUDO EN ALOINJERTOS RENALES

peritubular de eosinófilos, como herramientas diagnosticas en casos de rechazo agudo humoral en pacientes con trasplante renal. Tesis de titulación, Instituto Nacional de Cardiología, julio 2013, México D.F.

25. Mathew R. Weir, Mary Hall-Craggs, Steve Y. Shen. The prognostic value of the eosinophil in acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1986, vol 41 number 6.
26. D. Jezior, M. Boratynska, A. Halon. Biopsy eosinophilia as a predictor of renal graft dysfunction. *Transplantation proceddings*, 35, 2182-2185 (2003).
27. Suzanne Meleg-Smith, Philippe M. Gauthier. Abundance of interstitial eosinophils in renal allografts is associated with vascular rejection. *Transplantation*, volume 79, number 4.

February 27, 2005.
28. Koestenbauer S, Stiegler P, Stadlbauer V, et al. Myeloperoxidase and carbonyl proteins: Promisin markers for non-invasive monitoring of graft rejection after heart transplantation. *American Journal of Transplantation* 2012 Aug; 12(8): 2017-28.
29. Maturri L, Ghidoni P, Palazzi P, Stasi P. Renal allograft rejection: immunohistochemistry of inflammatory celular subsets and vascular lesion. *Basic Appl Histochemistry* 1986; 30(2): 267-77.