



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
UMAE DR. ANTONIO FRAGA MOURET**

**INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA: FRECUENCIA DE LAS  
LESIONES HISTOLÓGICAS DE NEFROTOXICIDAD EN PACIENTES  
CON TRASPLANTE RENAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA  
CONCENTRACIÓN SÉRICA DE INHIBIDORES DE LA  
CALCINEURINA**

**T E S I S**

**PRESENTA:**

**DRA. ERIKA DANIELA ROMERO MEZA**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:**

**ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**DIRECTORES DE TESIS:  
DRA. ELSA ACOSTA JIMÉNEZ  
DRA. MARIELA SÁNCHEZ CLAUDIO**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2021**



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.

**DR. JESUS ARENAS OSUNA**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD E INVESTIGACIÓN EN  
SALUD

---

**DRA. MARIA DEL ROSARIO MORA CAMPOS**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN  
EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

---

**DRA. ERIKA DANIELA ROMERO MEZA**  
MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

---

**No. DE REGISTRO:**

R-2020-3501-195

## LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SIGLAS

<b>NFAT</b>	Factor nuclear de activación para células T
<b>PAS</b>	Ácido periódico de Schiff
<b>MMF</b>	Micofenolato de mofetilo
<b>MFS</b>	Micofenolato sódico
<b>TCF-B</b>	Factor transformador de crecimiento B
<b>IL-2</b>	Interleucina 2
<b>FK506</b>	Tacrolimus
<b>P450</b>	Citocromo P450
<b>CYP34A</b>	Sub-familia del Citocromo P450
<b>CYP35A</b>	Sub-familia del Citocromo P450
<b>SPSS</b>	Plataforma de software de análisis estadístico

## TABLA DE CONTENIDO

<b><u>LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SIGLAS</u></b>	<b>- 3 -</b>
<b><u>RESUMEN</u></b>	<b>- 5 -</b>
<b><u>ABSTRACT</u></b>	<b>- 6 -</b>
<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b>	<b>- 7 -</b>
<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	<b>- 15 -</b>
<b><u>RESULTADOS</u></b>	<b>- 17 -</b>
<b><u>DISCUSIÓN</u></b>	<b>- 31 -</b>
<b><u>CONCLUSIÓN</u></b>	<b>- 33 -</b>
<b><u>REFERENCIAS</u></b>	<b>- 34 -</b>
<b><u>BIBLIOGRAFIA</u></b>	<b>- 37 -</b>
<b><u>ANEXOS</u></b>	<b>- 40 -</b>

## RESUMEN

### INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA: FRECUENCIA DE LAS LESIONES HISTOLÓGICAS DE NEFROTOXICIDAD EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA.

Acosta-Jiménez E\*, Sánchez Claudio M\*, García Ramírez CR\*\*, Fabian Velazco R\*\*, Romero Meza ED\*\*\*

\*Medica Anatomopatóloga, \*\* Medico Nefrólogo adscrito a la Unidad de Trasplantes, \*\*\*Residente de Anatomía patológica.

**Objetivo:** Obtener la frecuencia de las lesiones histológicas de nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina y asociación con su concentración sérica.

#### **Material y métodos:**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo de un grupo secuencial de pacientes con antecedente de trasplante renal y uso de inhibidores de la calcineurina, con toma de biopsia renal del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2019. Se analizaron las características histopatológicas y se realizó el análisis descriptivo.

**Resultados:** Se analizaron 469 biopsias renales de 2014 a 2019. Los hallazgos histopatológicos fueron: hialinosis arteriolar en 92% de los pacientes, fibrosis capsular en 73% e hiperplasia de la media en 99%. El tratamiento fue: Tacrolimus 33%, Ciclosporina 18%. La dosis máxima de Tacrolimus fue de 11 mg al día y 500 mg al día de ciclosporina. 397 pacientes presentaron elevación de creatinina y 196 elevación de urea. Los valores séricos de inhibidores de la calcineurina fueron de 38 (1.2-442) mg/dl. La supervivencia promedio del trasplante fue de 6 años.

**Conclusión:** El número de pacientes con IRC terminal en todo el mundo crece rápidamente, el presente estudio muestra la situación actual de los derechohabientes del CMN "La Raza" receptores de trasplante renal, es por ello que es de gran importancia reportar las alteraciones histológicas presentadas debido al tratamiento empleado para no perder el órgano trasplantado.

**Palabras clave:** Inhibidores de la calcineurina, Riñón, Injerto renal, Trasplante renal, Toxicidad.

## ABSTRACT

### **CALCINEURIN INHIBITORS: FREQUENCY OF HISTOLOGICAL LESIONS OF NEPHROTOXICITY IN PATIENTS WITH KIDNEY TRANSPLANTATION AND ITS ASSOCIATION WITH THE SERUM CONCENTRATION OF CALCINEURIN INHIBITORS.**

Acosta-Jiménez E \*, Sánchez Claudio M \*, García Ramírez CR \*\*, Fabian Velazco R \*\*, Romero Meza ED \*\*\*

\* Anatomopathologist Physician, \*\* Nephrologist Physician assigned to the Transplant Unit, \*\*\* Pathological Anatomy Resident.

**Objective:** Obtain the frequency of histological lesions of calcineurin inhibitor nephrotoxicity and its association with its serum concentration.

**Material and methods:** A retrospective, observational, cross-sectional, descriptive study of a sequential group of patients with a history of kidney transplantation and use of calcineurin inhibitors was conducted, with a kidney biopsy from January 1, 2014 to December 31, 2019. They were analyzed histopathological characteristics and descriptive analysis was performed.

**Results:** 469 kidney biopsies were analyzed from 2014 to 2019. Histopathological findings were: arteriolar hyalinosis in 92% of patients, capsular fibrosis in 73% and hyperplasia of the mean in 99%. The treatment was: Tacrolimus 33%, Cyclosporine 18%. The maximum dose of Tacrolimus was 11 mg per day and 500 mg per day of cyclosporine. 397 patients presented elevated creatinine and 196 elevated urea. The serum levels of calcineurin inhibitors were 38 (1.2-442) mg / dl. Average transplant survival was 6 years.

**Conclusion:** The number of patients with end-stage CKD worldwide is growing rapidly. This study shows the current situation of the CMN “La Raza” kidney transplant recipients, which is why it is of great importance to report the histological alterations presented. Due to the treatment used to avoid losing the transplanted organ.

**Key words:** Calcineurin inhibitors, Kidney, Kidney graft, Kidney transplant, Toxicity.

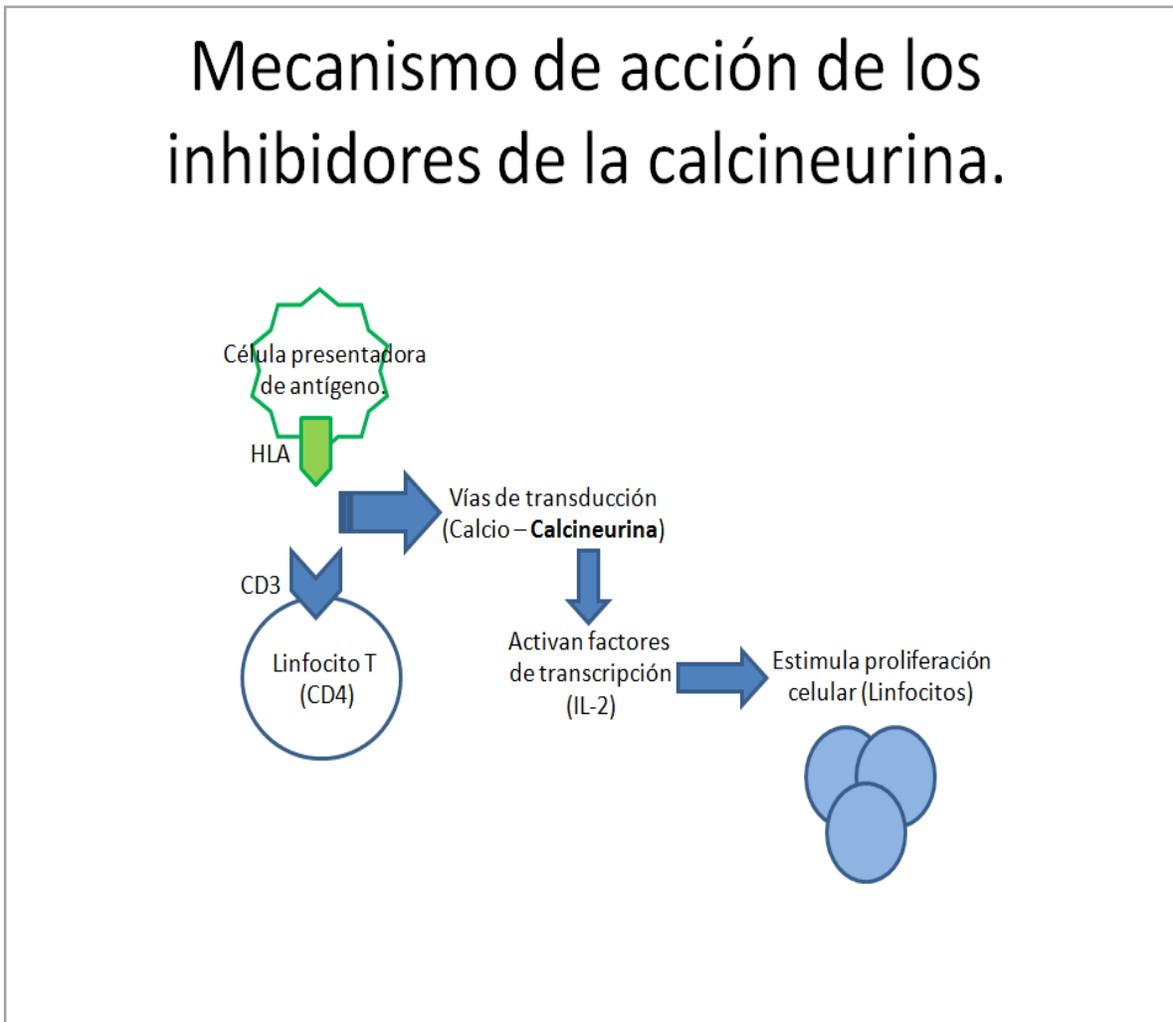
## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es reconocido como el mayor avance de la medicina moderna, el primer trasplante exitoso fue en Boston el 23 de diciembre de 1954, la identidad genética fue fundamental en el éxito de este trasplante, el donador y receptor eran gemelos monocigotos <sup>(1)</sup>. La supervivencia de los receptores ante las diferencias antigénicas en el Complejo Principal de Histocompatibilidad de sus donadores se ha logrado debido al desarrollo de inmunosupresores para trasplante renal <sup>(2)</sup>. Los fármacos inmunosupresores se dividen en los de inducción, utilizados en el periodo transoperatorio (anticuerpos monoclonales/policlonales) y los de mantenimiento, son los utilizados de forma crónica para mantener la inmunosupresión a largo plazo. Estos últimos constituyen cuatro categorías según el sitio de respuesta inmune, así como diversos esquemas, según diferentes combinaciones <sup>(2)</sup>:

- a) Inhibidores de la calcineurina: Ciclosporina y Tacrolimus.
- b) Antiproliferativos: Micofenolato de Mofetilo (MMF), Micofenolato Sódico (MFS) y Azatioprina.
- c) Inhibidores del blanco de Rapamicina: Sirolimis, Evorolimus.
- d) Esteroides: Prednisona.

El primer inhibidor de la calcineurina fue la Ciclosporina, descubierto a principios de 1970 y utilizado hasta 1976, se obtiene a partir del hongo *Hypocladium inflatum gams*, su mecanismo de acción, se basa en formar un complejo citoplasmático con el receptor proteico llamado Ciclofilina que inhibe la calcineurina, mismo que actúa sobre NFAT (Factor Nuclear de Activación para células T), el cual no puede ingresar en el núcleo del linfocito y como consiguiente ya no hay expresión de los diversos genes involucrados en la activación de las células T. La calcineurina también participa en la promoción del factor transformador de crecimiento beta (TGF-B) que inhibe a la IL-2 (interleucina-2), como consecuencia disminuyen los linfocitos T citotóxicos, sin embargo, el TGF-B también provoca fibrosis intersticial <sup>(3)</sup> (**Véase Esquema 1**).

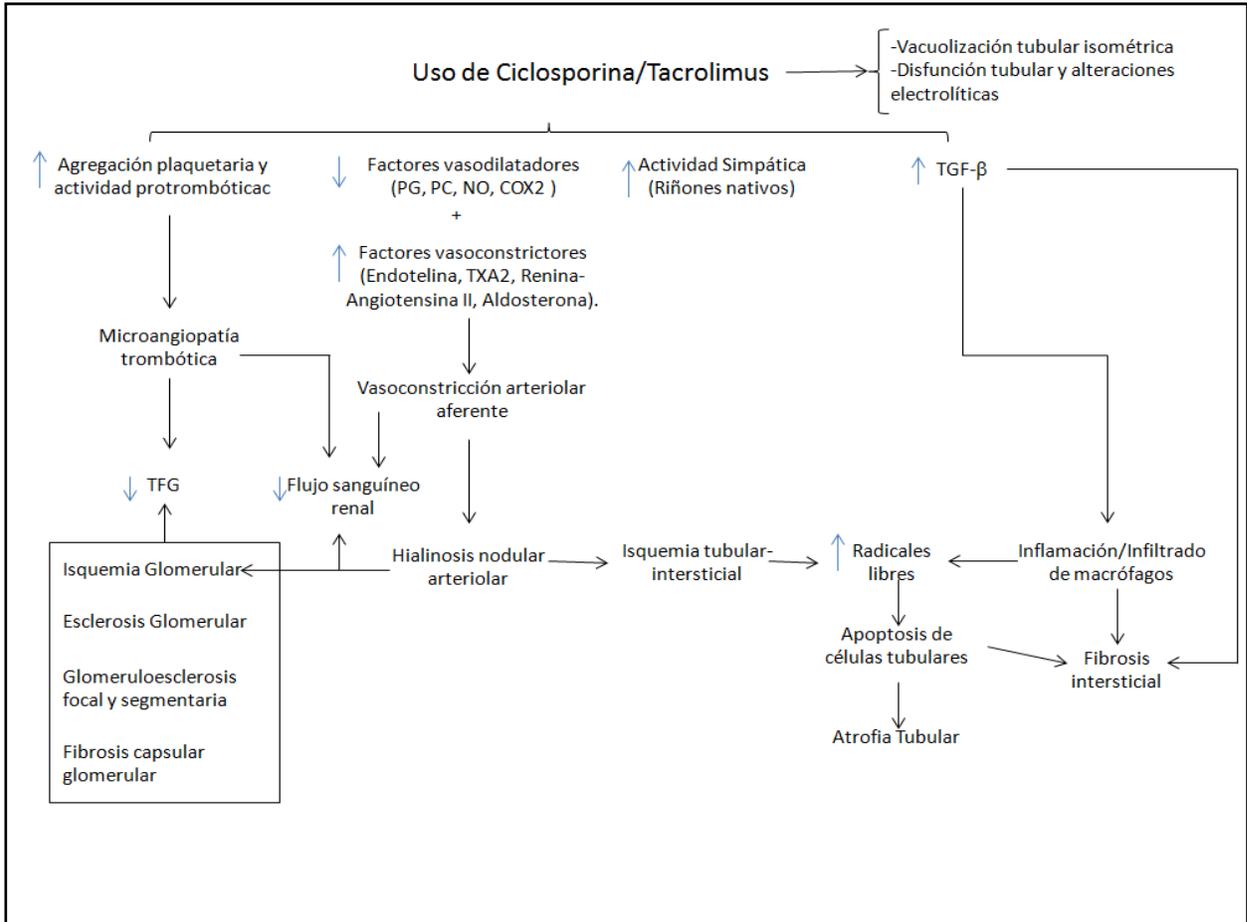
**Esquema 1.** Mecanismo de acción de los Inhibidores de la calcineurina.



Tomado y modificado de Alberú J, Mancilla UE. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. Rev Invest Clin 2005; 57 (2): 213-224

Los efectos adversos de la ciclosporina son dosis-dependientes e incluyen nefro y neurotoxicidad. En casos de toxicidad aguda pueden manifestarse como una nefropatía túbulo-intersticial, insuficiencia renal aguda, elevación de la creatinina, aunque el mecanismo es desconocido, pero se cree que están involucrada la disminución de vasodilatadores (Prostaglandina E y Óxido nítrico), así como un incremento en vasoconstrictores (sistema renina-angiotensina, tromboxano y endotelina) (**Véase Esquema 2, Tabla 3**)<sup>(4,5)</sup>.

**Esquema 2.** Mecanismo de daño de los Inhibidores de la calcineurina.



Tomado y modificado de Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Clin J Am Soc Nephrol, 2009; 4: 481-508.

Histológicamente lo que se observa es la vacuolización isométrica, como consecuencia del aumento de tamaño de las mitocondrias, probablemente como resultado del bloqueo de poros en la permeabilidad mitocondrial.

Los efectos tóxicos secundarios al uso de inhibidores de la calcineurina pueden ocurrir en cualquier momento después de haberse iniciado la terapia, pueden afectar tanto el riñón nativo como el trasplantado, puede presentarse como una reducción aguda o crónica de la función renal. **(Véase Tabla 1 y 2)**<sup>(5,6)</sup>.

## LESIONES DE NEFROTOXICIDAD AGUDA INDUCIDA POR EL USO DE INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

<b>NEFROTOXICIDAD AGUDA INDUCIDA POR EL USO DE INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA</b>
Arteriopatía aferente aguda: edema endotelial/vacuolización, necrosis y reemplazo hialino en etapa temprana de miocitos individuales.
Tubulopatía: vacuolas pequeñas distribuidas uniformemente principalmente en los túbulos rectos proximales
Microangiopatía trombótica (rara)
<b>RECHAZO CELULAR AGUDO</b>
Infiltrado intersticial de linfocitos activados
Tubulítis linfocítica: expresión de CMHT2 en túbulos
Arteritis intimal linfocítica
<b>RECHAZO AGUDO HUMORAL</b>
Necrosis fibrinoide de pequeñas arterias y/o de arteriolas aferentes
Microtrombos glomerulares
Neutrófilos en capilares peritubulares
Daño isquémico tubular
Complemento 4d localizado a lo largo de capilares peritubulares
<b>NECROSIS TUBULAR AGUDA</b>
Dilatación y aplastamiento de túbulos
Pérdida del borde en cepillo
Necrosis y descamación individual de células epiteliales tubulares
Agrandamiento regenerativo de núcleos
Edema intersticial

**Tabla 1.** Resumen de lesiones de nefrotoxicidad aguda inducida por el uso de inhibidores de la calcineurina. rechazo agudo y necrosis tubular aguda post-trasplante.

La nefrotoxicidad crónica se asocia a niveles séricos elevados (ciclosporinemia) caracterizándose histológicamente como fibrosis intersticial y cambios obliterantes de las arteriolas, hialinosis arteriolar y atrofia tubular, otros datos encontrados son la glomerulonefritis y la microangiopatía trombótica <sup>(6,7)</sup>. **(Véase Tabla 3 y 4)**.

Otro inhibidor de la calcineurina, es el Tacrolimus se conoce también como FK506 se obtiene del hongo *Streptomyces tsukubaensis*; el mecanismo de acción y la toxicidad es similar al de la calcineurina, pero este es más diabetogénico y la incidencia de insuficiencia renal crónica en órganos trasplantados no renales es mayor en la Ciclosporina que en el Tacrolimus. <sup>(7-10)</sup>

## LESIONES DE NEFROTOXICIDAD CRÓNICA INDUCIDA POR EL USO DE INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

### NEFROTOXICIDAD CRÓNICA INDUCIDA POR EL USO DE INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Arteriopatía hialina: se reemplazan los miocitos por depósitos hialinos con cuentas que sobresalen en la adventicia

Esclerosis glomerular segmentaria o global no específica

Fibrosis intersticial y atrofia tubular

### RECHAZO CRÓNICO

Arteriopatía de trasplante: fibrosis de la íntima de novo; células espumosas y / o células mononucleares en la íntima

Glomerulopatía de trasplante: capilares glomerulares de doble contorno

Capilaropatía del trasplante: capilares peritubulares con cinco o más capas circunferenciales de membrana basal en microscopía electrónica; positividad de c4d complementaria

Fibrosis intersticial y atrofia tubular

### NEFROPATIA CRÓNICA DEL ALOINJERTO

Fibroelastosis intimal en arterias

Sin cambios o hialinosis subendotelial, en arteriolas

Esclerosis glomerular segmentaria o global inespecífica

Fibrosis intersticial y atrofia tubular

**Tabla 2.** Resumen de lesiones de nefrotoxicidad crónica inducida por el uso de inhibidores de la calcineurina, rechazo crónico y nefropatía crónica del aloinjerto.

Por todo lo anterior, la nefrotoxicidad inducida por inhibidores de la calcineurina es considerada como una entidad clinicopatológica, puede manifestarse clínicamente como hipertensión arterial, cambios hidroelectrolíticos o disfunción de injerto. La característica histológica indicativa de toxicidad aguda es la necrosis y pérdida de miocitos mismos que son reemplazados por insudados hialinos en las arteriolas aferentes <sup>(11)</sup>. La hialinosis arteriolar no es considerada como una característica patognomónica, sin embargo, si puede ser utilizado como un predictor de nefrotoxicidad crónica <sup>(11)</sup> Es por ello que el análisis morfológico es necesario y debe ser comparativo con la biopsia cero <sup>(11-13)</sup>.

## LESIONES HISTOLÓGICAS ASOCIADAS CON EL USO DE INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA Y SU DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

LESIONES ASOCIADAS CON EL USO DE INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA.	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES EN BIOPSIAS DE INJERTO RENAL.
<b>NEFROTOXICIDAD AGUDA.</b>	
<b>Arteriopatía aguda = disfunción renal sin alteraciones histológicas.</b>	Otras causas de alteraciones renales hemodinámicas (ej. Fármacos que interfieren con la resistencia vascular renal y azoemia prerrenal.
<b>Vacuolización tubular (isométrica).</b>	Nefrosis osmótica debido a otros agentes como: manitol, inulina, glucosa, dextran, urea y medios de contraste; también secundario a inmunoglobulinas intravenosas; otras causas de isquemia tubular.
<b>Microangiopatía trombótica.</b>	Enfermedad recurrente y otros factores de riesgo como daño endotelial por isquemia-reperfusión, infecciones renales, rechazo vascular, anticuerpos anticardiolipinas, neoplasias malignas y otros fármacos (Ej. Inhibidores mTOR inhibidores, agentes antivirales).
<b>NEFROTOXICIDAD CRÓNICA.</b>	
<b>Fibrosis intersticial y atrofia tubular (Predominantemente en banda).</b>	Daño preexistente en injerto renal, envejecimiento, daño por isquemia-reperfusión, infecciones (Ej. IVU, poliomavirus, CMV), isquemia crónica (Ej. Estenosis de la arteria renal, discrepancia del tamaño en trasplantes pediátricos, obstrucción posrenal crónica, diabetes mellitus.
<b>Hialinosis arteriolar medial.</b>	Daño preexistente en injerto renal, envejecimiento, diabetes mellitus, hipertensión (depósitos subendoteliales).
<b>Fibrosis capsular glomerular.</b>	Isquemia glomerular (estenosis de la arteria renal, vasoconstricción arteriolar crónica o hialinosis) y otras causas de atrofia tubular.
<b>Glomeruloesclerosis focal.</b>	Daño preexistente en injerto renal, envejecimiento, isquemia glomerular crónica (estenosis de la arteria renal, vasoconstricción arteriolar o hialinosis), enfermedad primaria recurrente, enfermedad glomerular de novo, hipertensión secundaria a atrofia tubular en estadio tardío.
<b>Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.</b>	Enfermedad primaria recurrente, discrepancia en el tamaño del injerto con respecto al receptor con daño por hiperfiltración, otras causas Glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria.
<b>Hiperplasia del aparato yuxtglomerular.</b>	No se encuentra bien establecida, pero se puede presentar por otras causas de hiperrreninemia (Ej. Estenosis de la arteria renal del injerto).
<b>Microcalcificaciones tubulares.</b>	Daño preexistente en el injerto renal, daño por isquemia tubular y necrosis tubular aguda, desbalance en el metabolismo óseo y mineral, proteinuria.

**Tabla 3.** Lesiones histológicas asociadas con el uso de inhibidores de la calcineurina y el diagnóstico diferencial de nefrotoxicidad en biopsias renales de pacientes postrasplantados.

# CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS DE BANFF PARA LAS BIOPSIAS DEL INJERTO RENAL

## CATEGORÍA 1. NORMAL O CAMBIOS INESPECÍFICOS

### CATEGORÍA 2. CAMBIOS MEDIADOS POR ANTICUERPOS

*Rechazo activo mediado por anticuerpos; deben encontrarse todos los siguientes 3 criterios:*

1. Evidencia histológica de daño tisular agudo, que incluye uno o más de los siguientes:

- Inflamación microvascular ( $g > 0$  y/o  $ptc > 0$ ), en ausencia de glomerulonefritis recurrente o de novo, aunque en presencia de rechazo agudo mediado por células T (TCMR), infiltrado "borderline" o infección,  $ptc \geq 1$  solo no es suficiente y  $g$  debe ser  $\geq 1$

- Arteritis íntima o transmural ( $v > 0$ )

- Microangiopatía trombótica aguda, en ausencia de otra causa

- Lesión tubular aguda, en ausencia de otra causa aparente

2. Evidencia de interacción de anticuerpos actual/reciente con el endotelio vascular, incluyendo 1 o más de los siguientes:

- tinción lineal para C4d en capilares peritubulares (C4d2 o C4d3 por IF en cortes por congelación, o C4d > 0 por IHC en secciones de parafina)

- Al menos moderada inflamación microvascular ( $[g + ptc] \geq 2$ ) en ausencia de glomerulonefritis recurrente o de novo, aunque en presencia de TCMR agudo, infiltrado "borderline" o infección,  $ptc \geq 2$  solo no es suficiente y  $g$  debe ser  $\geq 1$

- Aumento de la expresión de genes transcritores / clasificadores en el tejido de la biopsia fuertemente asociados con rechazo mediado por anticuerpos (ABMR), si se valida a fondo

3. Evidencia serológica de anticuerpos específicos del donante (DSA a HLA u otros antígenos). La tinción de C4d o la expresión de transcritores / clasificadores validados como se indicó anteriormente en el criterio 2 pueden sustituir a los DSA; sin embargo, se recomienda fuertemente la realización de pruebas para detectar DSA, incluyendo anticuerpos no HLA si la prueba para anticuerpos HLA es negativa, si se encuentran los criterios 1 y 2.

*Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos; deben encontrarse todos los siguientes 3 criterios:*

1. Evidencia morfológica de daño tisular crónico, que incluye uno o más de los siguientes:

- Glomerulopatía del trasplante ( $cg > 0$ ) si no hay evidencia de microangiopatía trombótica (TMA) crónica o glomerulonefritis crónica recurrente / de novo; incluye cambios sólo evidentes por microscopía electrónica (EM) ( $cg1a$ )

- Severa multilaminación de la membrana basal de capilares peritubulares (requiere ME) ( $\geq 7$  capas en 1 capilar peritubular cortical y  $\geq 5$  en 2 capilares adicionales, evitando las porciones cortadas tangencialmente).

- Fibrosis intimal arterial de nueva aparición, excluyendo otras causas; los leucocitos dentro de la íntima esclerótica favorecen el diagnóstico de ABMR crónico si no hay antecedentes de TCMR, pero no son necesarios.

2. Idéntico al criterio 2 para ABMR activo (ver arriba)

3. Idéntico al criterio 3 para ABMR activo, incluida la recomendación fuerte para determinar DSA si se encuentran los criterios 1 y 2

*C4d sin evidencia de rechazo; las 4 características deben estar presentes para el diagnóstico:*

1. Tinción lineal para C4d en capilares peritubulares (C4d2 o C4d3 por IF en cortes por congelación, o C4d > 0 por IHC en secciones de parafina)

2. Criterio 1 para ABMR activo o crónico, sin encontrar todos los criterios para ABMR activo

3. No hay evidencia molecular para ABMR como en el criterio 2 para ABMR activo y crónico

4. Sin rechazo agudo o crónico activo mediado por células T o cambios "borderline"

### CATEGORÍA 3. CAMBIOS "BORDERLINE"

Sospechoso ("borderline") para rechazo agudo mediado por células T:

- Focos de tubulitis ( $t1, t2, t3$ ) con mínima inflamación intersticial ( $i0, i1$ ), o moderada-severa inflamación intersticial ( $i2, i3$ ) con tubulitis leve ( $t1$ ); se mantiene el umbral  $i1$  para borderline con  $t > 0$ , aunque esto debe dejarse claro en los informes y publicaciones

- No hay arteritis íntima o transmural ( $v = 0$ )

### CATEGORÍA 4. RECHAZO MEDIADO POR CÉLULAS T

*Rechazo agudo mediado por células T:*

- **Grado IA.** Inflamación intersticial  $>25\%$  ( $i2$  ó  $i3$ ), comprometiendo parénquima no fibrótico, con tubulitis moderada ( $t2$ ) en uno o más túbulos, no incluyendo túbulos severamente atroficos

- **Grado IB.** Inflamación intersticial  $>25\%$  ( $i2$  ó  $i3$ ) comprometiendo parénquima no fibrótico, con tubulitis severa ( $t3$ ) en uno o más túbulos, no incluyendo túbulos severamente atroficos

- **Grado IIA.** Arteritis (endarteritis) íntima leve a moderada:  $v1$ , con o sin inflamación intersticial y/o tubulitis

- **Grado IIB.** Arteritis (endarteritis) íntima severa, obstruyendo más del 25% de su luz: ( $v2$ ), con o sin inflamación intersticial y/o tubulitis

- **Grado III.** Arteritis transmural o necrosis fibrinóide de la pared arterial con compromiso de la muscular acompañada de arteritis íntima con células mononucleadas ( $v3$ ), con o sin inflamación intersticial y/o tubulitis

*Rechazo crónico activo mediado por células T*

- **Grado IA.** Inflamación intersticial en  $> 25\%$  del total de la corteza (puntaje  $t1$  2 o 3) y  $> 25\%$  del parénquima cortical fibrótico con inflamación (i-IFTA 2 o 3) **con tubulitis moderada (t2)** en 1 o más túbulos, sin incluir túbulos severamente atroficos; se deben descartar otras causas conocidas de i-IFTA (Nota: i-IFTA es la inflamación en el intersticio fibrótico: i-IFTA 0:  $<10\%$  del parénquima fibrótico con inflamación, i-IFTA 1:  $10-25\%$  del parénquima fibrótico con inflamación, i-IFTA 2:  $26-50\%$ , i-IFTA 3:  $>50\%$ )

- **Grado IB.** Inflamación intersticial en  $> 25\%$  del total de la corteza (puntaje  $t1$  2 o 3) y  $> 25\%$  del parénquima cortical fibrótico (i-IFTA 2 o 3) **con tubulitis severa (t3)** en 1 o más túbulos, sin incluir túbulos severamente atroficos; se deben descartar otras causas conocidas de i-IFTA

- **Grado II.** Arteriopatía crónica del aloinjerto (fibrosis de la íntima arterial con inflamación de células mononucleares en la fibrosis y formación de neointima)

**CATEGORÍA 5. FIBROSIS INTERSTICIAL Y ATROFIA TUBULAR, SIN EVIDENCIA DE ETIOLOGÍA ESPECÍFICA** (las categorías 5 y 6 no aparecen en la revisión de la clasificación de 2017, sin embargo son categorías útiles en el diagnóstico diario).

Puede incluir esclerosis vascular o glomerular inespecíficas, pero la severidad se gradúa de acuerdo con las lesiones crónicas tubulointersticiales.

- I (leve): Fibrosis intersticial y atrofia tubular leves ( $6-25\%$  de fibrosis intersticial en el área cortical:  $ci1$ ).

- II (moderado): Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderadas ( $26-50\%$ ).

- III (severo): Fibrosis intersticial y atrofia tubular severos ( $>50\%$ )

### 6. OTROS

Cambios que no se consideran debidos a rechazo. Pueden incluir lesiones  $g, cg$  ó  $cv$  aisladas y coincidir con categorías 2, 3, 4 y 5

- Enfermedades linfoproliferativas

- Cambios inespecíficos: Inflamación intersticial sin tubulitis, cambios vasculares reactivos, venulitis)

- Necrosis tubular aguda

- Nefritis intersticial aguda

- Toxicidad por medicamentos

- Infecciones

- Enfermedad glomerular recurrente o de novo

- Obstrucción/reflujo

- Lesiones por preservación/reperfusión

- Otras

**Tabla 4.** Categorías diagnósticas de clasificación de la Banff para las biopsias del injerto renal  
Modificada en: Solez K, et al. Am J Transplant. 2018 Feb;18(2):293-307.

La variabilidad genética afecta la expresión y función del metabolismo de la isoenzima del citocromo P450 (CYP3A4 y CYP3A5) y la P-glicoproteína que son asociados con el polimorfismo de un solo nucleótido de los genes codificantes, traducándose en las diferencias interindividuales de la absorción intestinal, biodisponibilidad y efectos de toxicidad, y anti-rechazo <sup>(14)</sup>. Los estudios actuales de trasplante se están enfocando a biomarcadores, no solo en materia de rechazo sino también de nefrotoxicidad. En un estudio realizado en la Universidad de Carolina del norte, concluyeron que la expresión de la P-glicoproteína es menos pronunciada en biopsias renales con nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina comparado con especímenes control (sin nefrotoxicidad) <sup>(15)</sup>. La expresión y la localización de la CYP3A5, está asociada con la aparición de Nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina reportado en un estudio realizado en Bélgica <sup>(16)</sup>.

La presentación histológica de la nefrotoxicidad por los ICN en biopsias de injerto renal se evidencia en dos formas principales, la forma aguda como isquemia tubular, vacualización isométrica, pérdida del borde en cepillo o la forma crónica como hialinosis arteriolar, microcalcificaciones tubulares, fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA).<sup>(22-24)</sup> Algunos autores han asociado la nefrotoxicidad por los ICN a una menor sobrevida del injerto renal en el seguimiento a largo plazo, <sup>(22)</sup> otros han reportado que la toxicidad por ICN como causa de pérdida del injerto renal se manifiesta en menos de 1% y algunos autores han encontrado que dicha nefrotoxicidad crónica se asocia como protector de rechazo y de la presencia de infiltrados inflamatorios, <sup>(25)</sup> lo cual deja incertidumbre ante los cambios histológicos por ICN y su impacto en la función y sobrevida del injerto renal.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo de un grupo secuencial de pacientes mayores de 16 años con biopsia de injerto renal en el periodo de 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2019, que contaran con expediente electrónico y esquema de inmunosupresión de inhibidores de la calcineurina, pertenecientes al departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”. Se seleccionaron todas las biopsias renales de pacientes con el antecedente de trasplante renal que contaron con laminillas teñidas con Hematoxilina & Eosina (H&E) y tinciones especiales: Ácido Peryódico de Schiff (PAS), Tricrómico de Masson (TM) y Plata metenamina de Jones(PJ), se solicitó cortes de algunas laminillas en mal estado; se excluyeron casos que no contaron con el material, pacientes con enfermedad recurrente y otros factores de riesgo de daño endotelial (isquemia-reperfusión), infecciones renales (polioma virus, citomegalovirus), rechazo vascular, anticuerpos anticardiolipinas, neoplasias malignas, pacientes con enfermedad glomerular de novo, hipertensión secundaria a atrofia tubular en estadio tardío. De los expedientes del Archivo Clínico electrónico y de las solicitudes histopatológicas se obtuvieron los datos demográficos de los pacientes, los tratamientos utilizados y los niveles séricos de inhibidores séricos de la calcineurina. Los datos se recopilaron en una hoja de captura previamente establecida, la cual está ligada a una base datos. Se compararon los niveles de calcineurina con los datos histológicos observados. Se eliminaron todos aquellos casos en los que no se corroboró el diagnóstico histológico de nefrotoxicidad.

Se utilizó el microscopio LEICA ICC50HD y se reevaluaron las biopsias de injerto renal, se clasificó en daño agudo y crónico de acuerdo a los criterios histológicos antes referidos, se obtuvo la frecuencia de lesiones histológicas, se tomaron fotomicrografías a amplificación original de 100X, 200X y 630X, los datos obtenidos se vaciaron en un formulario de Acces con decodificación para su análisis estadístico. El análisis se realizó con el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v. 25. La estadística fue descriptiva mediante medidas de tendencia central expresada en porcentajes, los datos se

registraron en tablas y en gráficos ponderados al 95%, frecuencias simples y proporciones para las variables categóricas. Las correlaciones se realizaron con prueba de *t* de Student, Spearman, Pearson y Chi-cuadrada ( $\chi^2$ ) con un valor de  $p < 0.05$  para significancia estadística.

## RESULTADOS

Durante el periodo del 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2019, en el servicio de Anatomía Patológica hubo un total de 2474 biopsias renales únicamente para el análisis se consideró el 19 %, 469 casos que cumplieron los criterios de trasplante renal con esquema de inmunosupresión de inhibidores de la calcineurina. de las cuales 257 (54%) correspondieron a Biopsias por Trucut y 212 (45%) a cuña renal (**Tabla 5**). Los diagnósticos de envió de los 469 pacientes fueron: 41 Insuficiencia Renal crónica, 347 sospecha clínica de rechazo del trasplante renal, 77 debido a disfunción del injerto y únicamente 4 con diagnóstico de alguna glomerulopatía. Un total de 71 (15%) pacientes presentó hipertensión y 5 (1%) edema al momento de la exploración física, 3 (0.6%) refirieron hematuria macroscópica. Se realizó ultrasonografía durante su seguimiento clínico a 45 (10%) de los pacientes.



### TIPO DE BIOPSIA DE INJERTO RENAL

CARACTERÍSTICAS	N=469 (%)
TIPO DE BIOPSIA	
TRUCUT	257 (54)
CUÑA	212 (45)

**Tabla 5.** Datos relacionados con el tipo de toma de biopsia de injerto renal, predominando la toma por trucut.

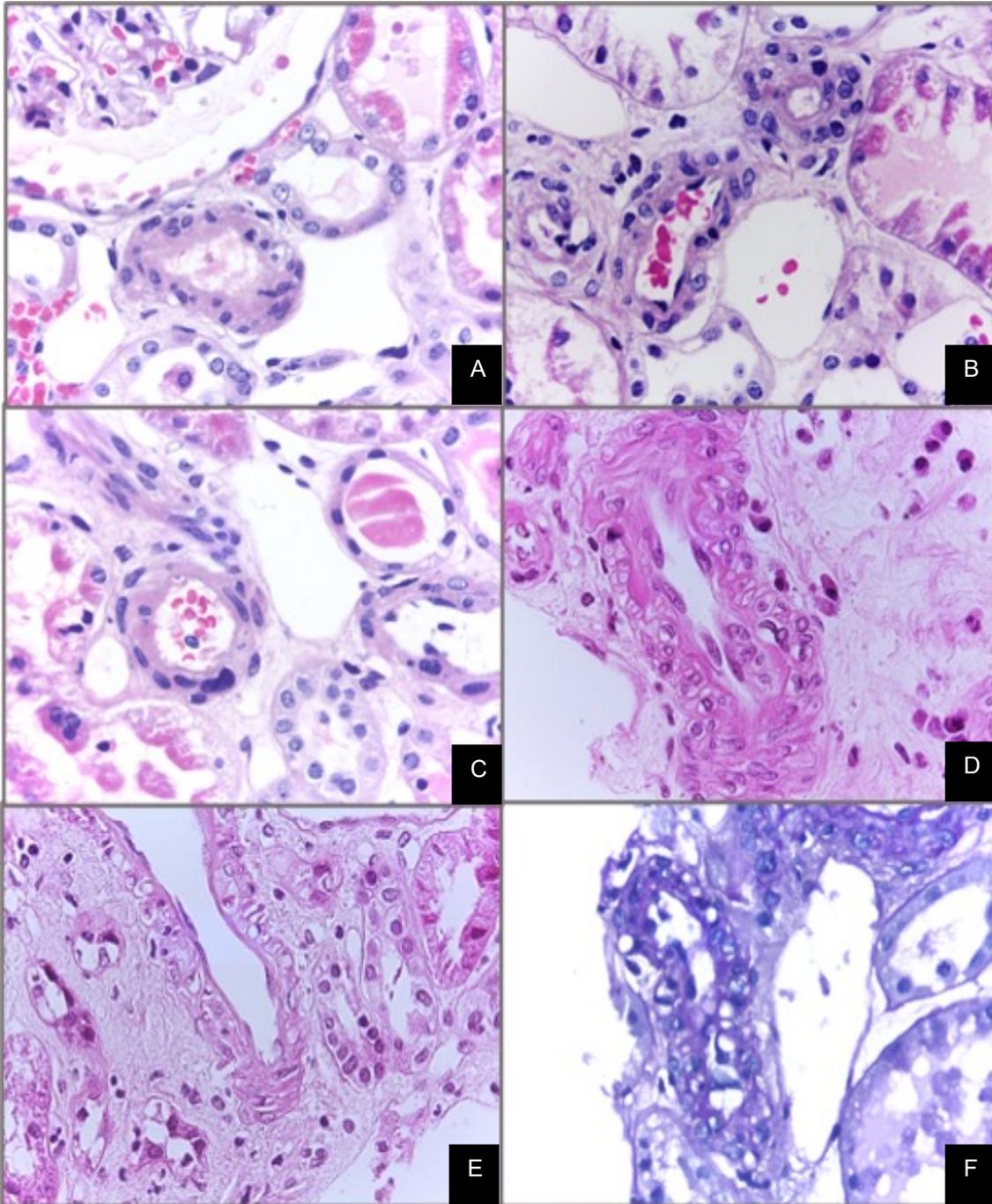
Se revisaron un total de 3752 cortes correspondientes a H&E, PAS, TM Y PJ, se obtuvo el porcentaje de las alteraciones histopatológicas relacionadas inhibidores de la calcineurina: la nefrotoxicidad aguda fue del 31.3%, la nefrotoxicidad crónica del 42.4% y el 26.3% presentó ambos tipos de lesiones. Los hallazgos histopatológicos encontrados de nefrotoxicidad aguda por uso de inhibidores de la calcineurina fueron de la siguiente manera: Arteriopatía aguda que incluyó

tumefacción del endotelio, remplazo individual de miocitos por depósitos hialinos hasta la hialinosis arteriolar fue del 92 % (435 casos) (**Figura 1-2**), y la vacuolización tubular en el 1% (5 casos) (**Figura 3**), la microangiopatía trombótica en 1% (5 casos) del total de las biopsias de los 469 pacientes (**Figura 4**). (**Tabla 6**).

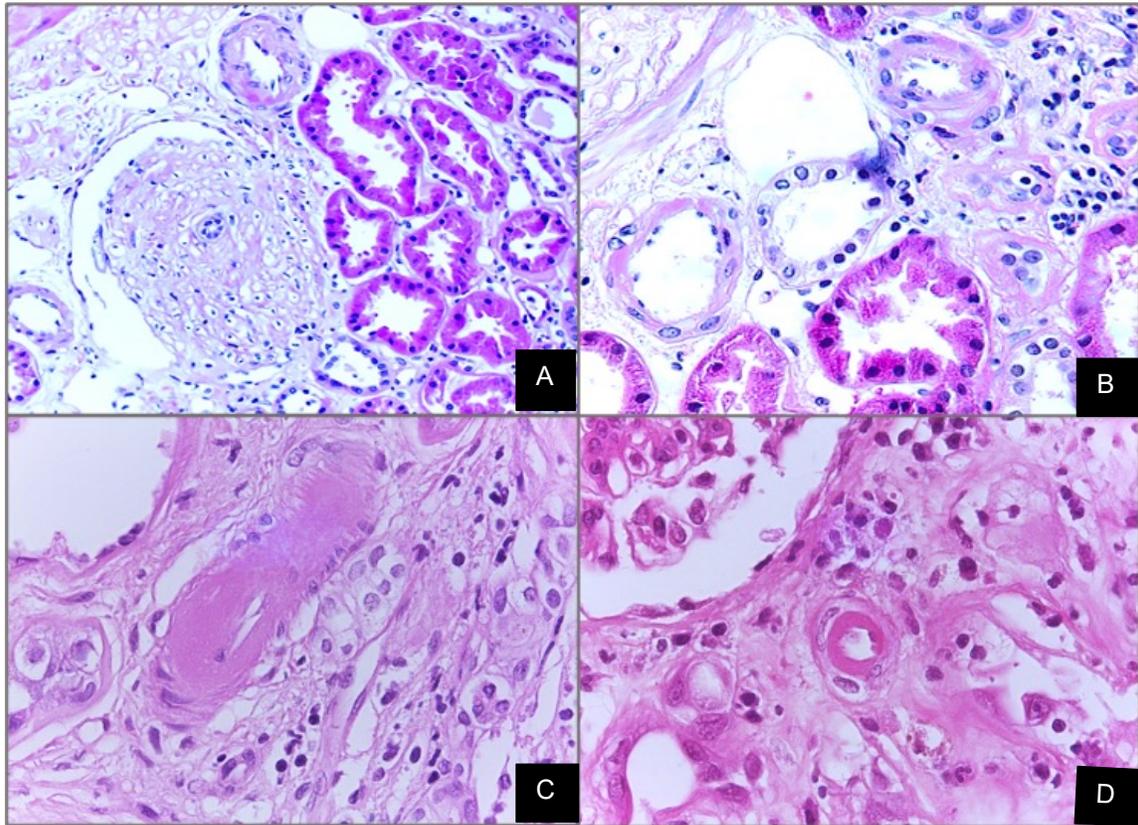
**LESIONES DE NEFROTOXICIDAD AGUDA INDUCIDAS POR EL USO DE  
INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA (N=469)**

	N (%)
<b>HIALINOSIS</b>	
Presente	435 (92)
Ausente	34 (8)
<b>VACUOLIZACIÓN</b>	
Presente	5 (1)
Ausente	464 (98)
<b>MICROANGIOPATÍA</b>	
Presente	5 (1)
Ausente	464 (98)

**Tabla 6.** Sumario de las lesiones agudas por inhibidores de la calcineurina desglosadas por componente de las biopsias renales, arteriolar, tubular y glomerular. A nivel intersticial no hay cambios durante esta fase aguda.



**Figura 1.** Vacuolación incipiente, pérdida endotelial (A) congestión y balonización del endotelio (B). Reemplazo individual de miocitos por (C), progresión de la hialinosis (D), vacuolación acentuada de miocitos arteriolas (E, F). Amplificación original x630



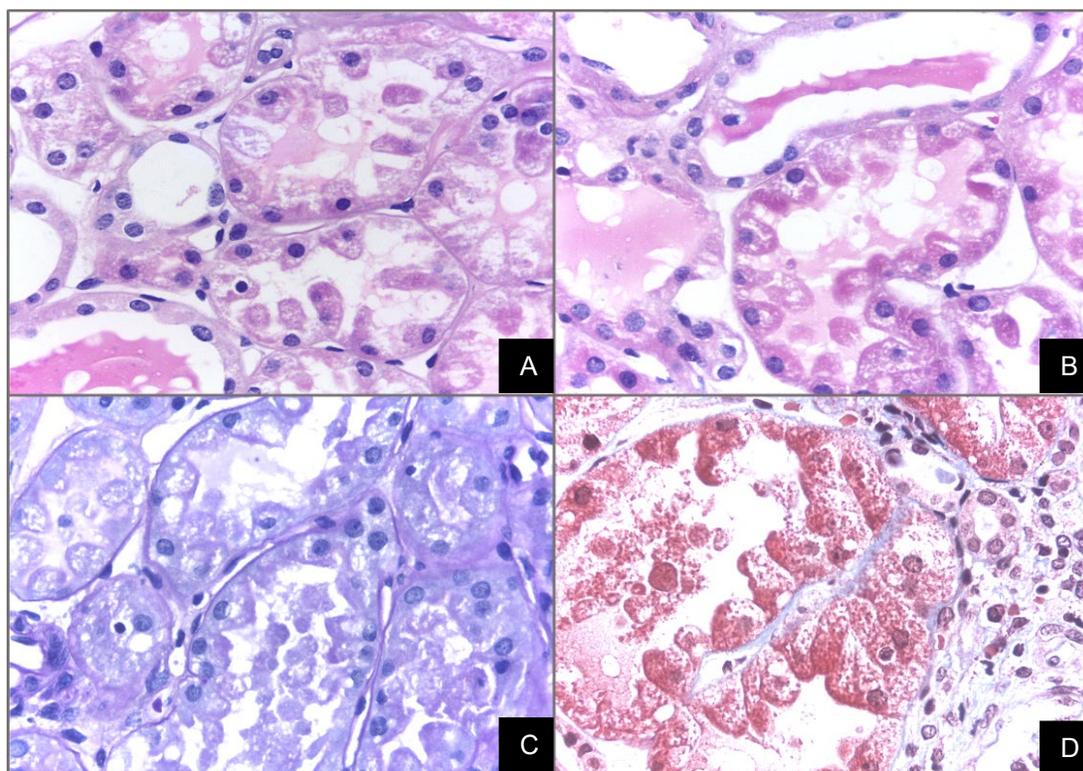
**Figura 2.** Hialinosis arteriolar en arteriolas aferentes, reemplazo individual de miocitos por depósitos hialinos, tinción de PAS (**A, B**). Células de músculo liso reemplazadas por depósitos hialinos de manera nodular con oclusión de la luz. (**C, D**).

Las alteraciones histopatológicas de nefrotoxicidad crónica por uso de inhibidores de la calcineurina que se observaron en las biopsias fueron: Arteriopatía crónica el 61% (290 casos) (**Figura 5**), fibrosis intersticial en el 94% (441 pacientes), atrofia tubular 94% (441 pacientes) (**Figura 6**), la glomeruesclerosis se observó en el 54%(256 casos) (**Figura 7**) (**Tabla 7**) .

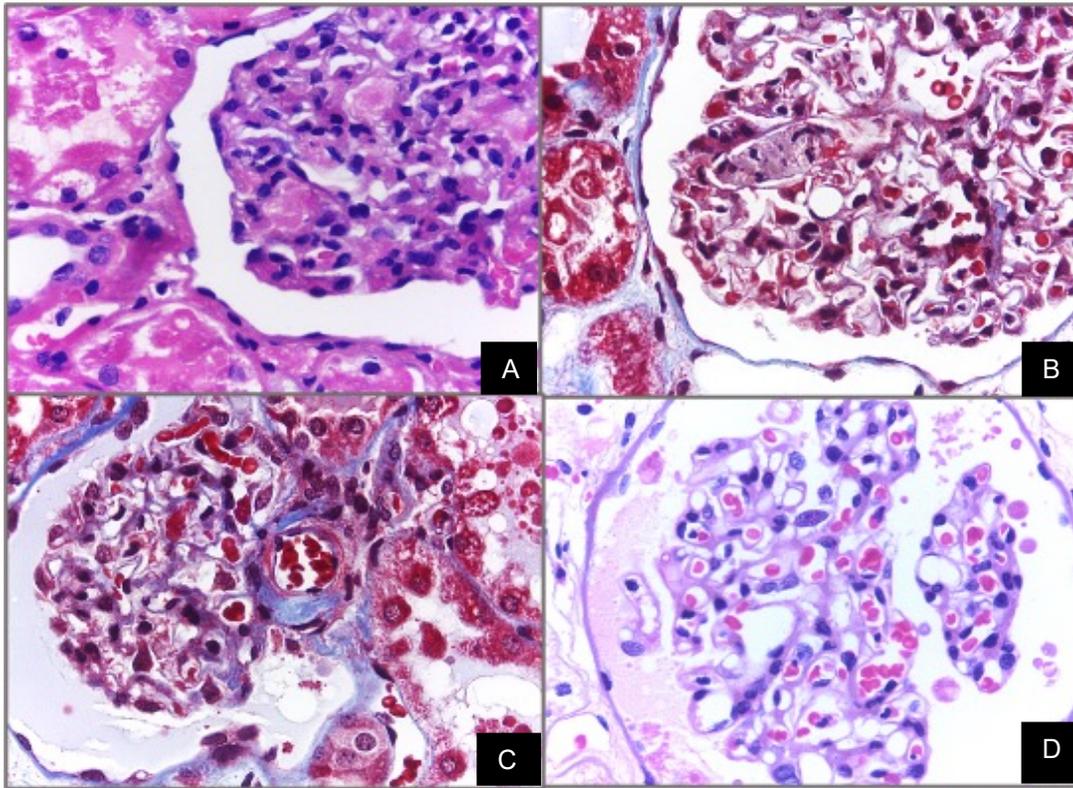
## LESIONES DE NEFROTOXICIDAD CRÓNICA INDUCIDAS POR EL USO DE INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA (n=469)

	N (%)
<b>FIBROSIS INTERSTICIAL</b>	
Ausente	28 (6)
0-25%	160 (34)
26-50%	177 (38)
51-100%	104 (22)
<b>ATROFIA TUBULAR</b>	
Ausente	26 (6)
0-25%	161 (34)
26-50%	178 (38)
51-100%	104 (22)
<b>ARTERIOLOPATÍA</b>	
Presente	290 (61)
Ausente	179 (38)
<b>GLOMERULOESCLEROSIS</b>	
Presente	256 (54)
Ausente	212 (45)

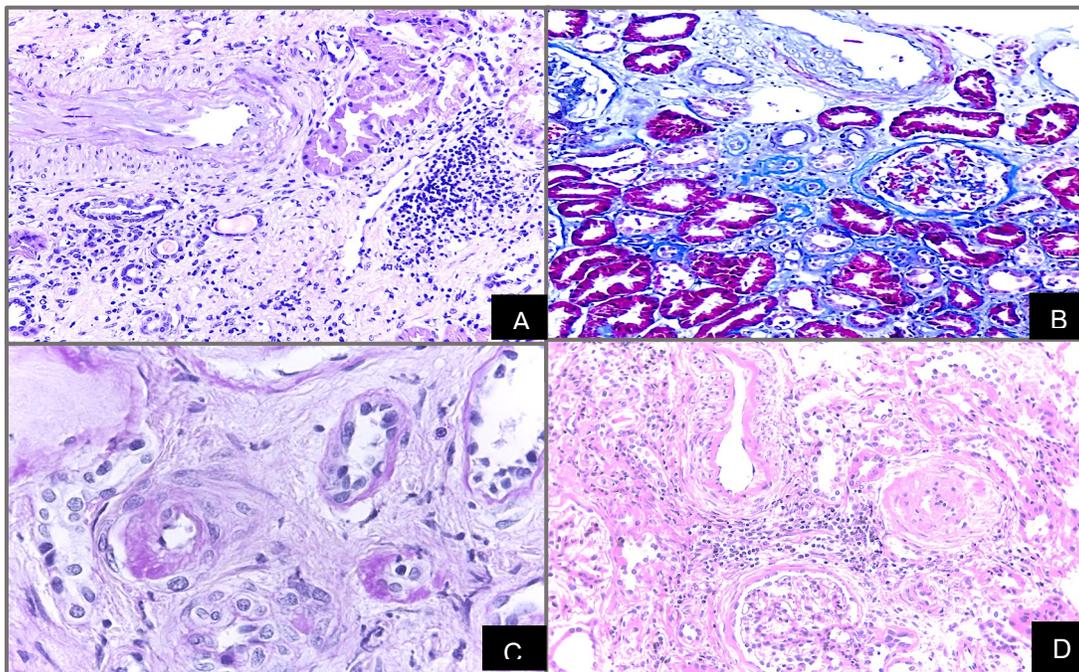
**Tabla 7.** Sumario de las lesiones crónicas por inhibidores de la calcineurina desglosadas por componente, en este apartado ya se encuentran cambios intersticiales a diferencia del anterior



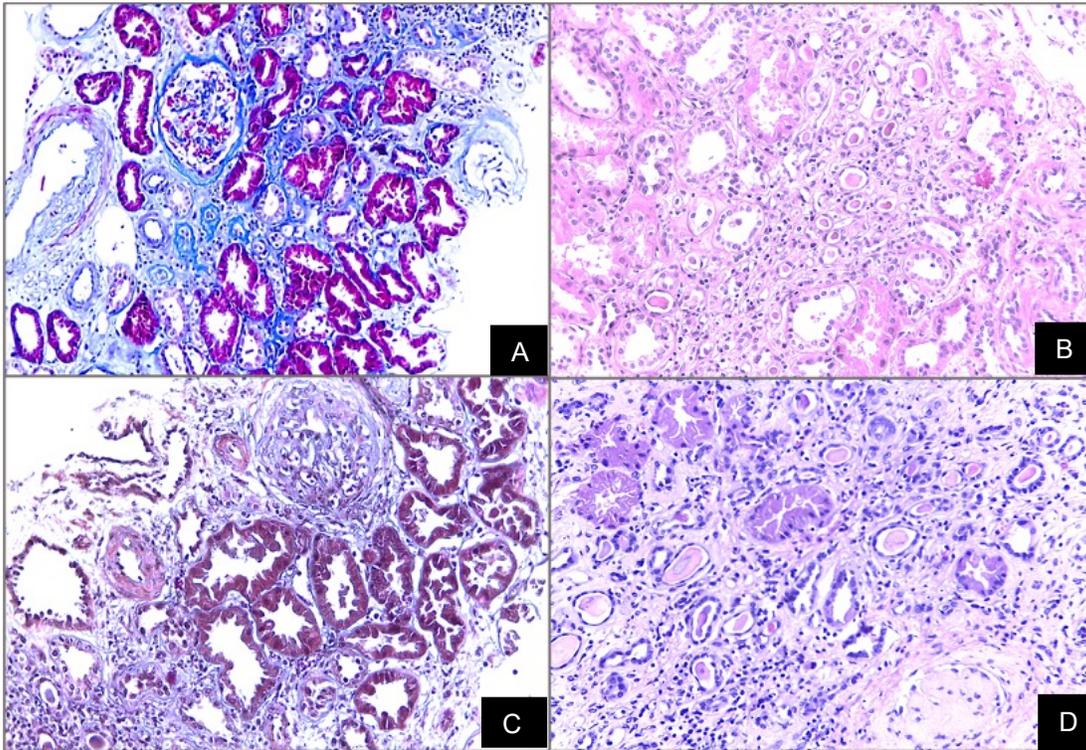
**Figura 3.** Vacuolización isométrica de los túbulos, tinción de H&E (A, B), aspecto vacuolar con la tinción de PAS con reforzamiento del borde en cepillo y membranas basales, tinción de TM que da un aspecto vacuolar fino (C, D), Amplificación original.



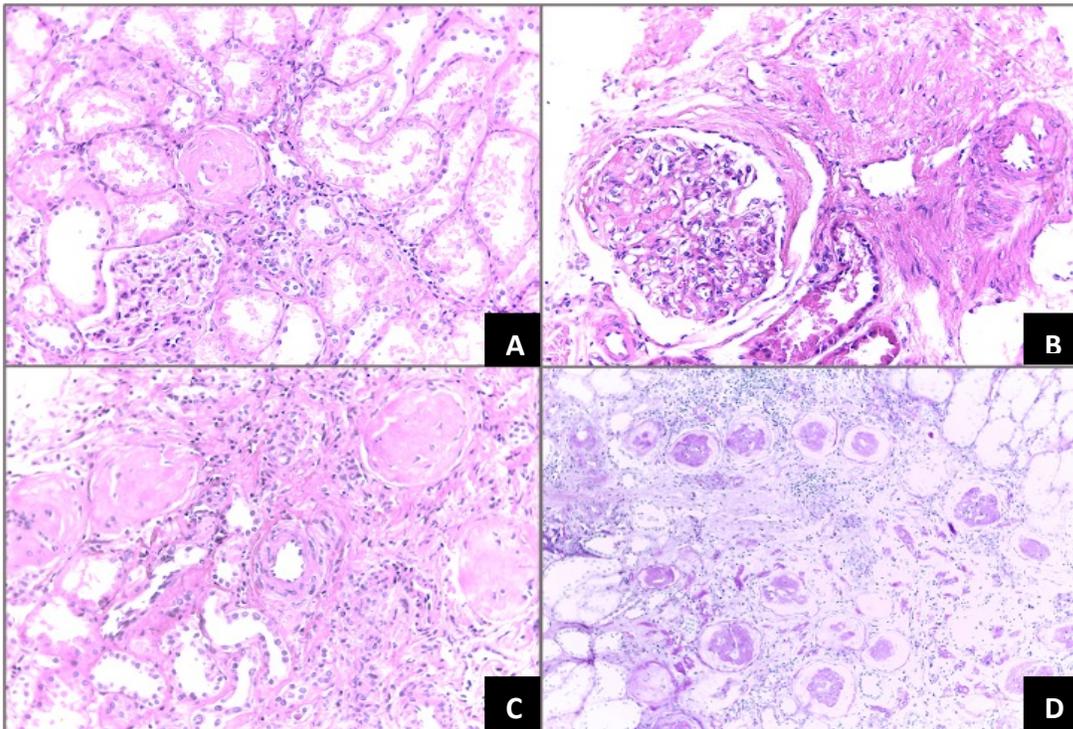
**Figura 4.** Trombos en las asas capilares (A), trombo en una asa capilar con fragmentación de eritrocitos (B), congestión de asas capilares con hialinización de la arteriola aferente (C), Congestión y dilatación de asas capilares como manifestación temprana de la microangiopatía trombótica (D).



**Figura 5.** Arteriopatía crónica, fibroplasia de la íntima en una arteria pequeña, tinción de PAS (A), Arteria pequeña con cambios crónicos de arteriopatía, tinción de TM, que acentúa la fibroplasia de la íntima (B). Oclusión de la luz arteriolar (C) cambios arteriales que se acompañan de esclerosis glomerular (D).



**Figura 6.** Vista de panorámica de la fibrosis intersticial en banda, tinción de TM (A, C), Atrofia tubular y fibrosis, tinción de H&E y PAS (B, D)



**Figura 7.** Esclerosis glomerular global focal (A), esclerosis segmentaria con fibrosis de la cápsula de Bowman (B), esclerosis global difusa (C), esclerosis con daño tubular y fibrosis en banda (D)

El esquema de mantenimiento empleado al momento de la biopsia fue el triple esquema con tacrolimus, micofenolato de mofetil y prednisona en 59% (277 pacientes), en el 41% (192 pacientes) su esquema incluyó ciclosporina, micofenolato de mofetil y prednisona. La dosis máxima de Tacrolimus fue de 5mg hasta 11 mg al día, 500 mg al día de ciclosporina. El valor medio séricos de inhibidores de la calcineurina fue de 38 mg/dl (1.2-442 mg/dl). Al momento de la toma de la biopsia solo 173 pacientes tenían niveles séricos de inhibidores de la calcineurina, de los cuales únicamente 19 pacientes presentaron elevación de los mismos. El uso de inhibidores de la calcineurina vario de 1 año a 39 años, con una media de 7 años. (**Tabla 8**).

<b>USO DE INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA</b>	
<b>Características</b>	<b>N=469 (%)</b>
<b>Triple esquema</b>	
Tacrolimus	277 (59)
Ciclosporina	192 (41)
<b>Niveles Séricos de Inhibidores de la calcineurina al momento de la biopsia</b>	
Si	173(37)
No	296 (63)
<b>Elevación de inhibidores de la calcineurina sérica (ng/dl)</b>	
Sí	19 (11)
No	154 (89)
<b>Uso de inhibidores de calcineurina (años)</b>	7 (1-39)

**Tabla 8.** Características del uso de inhibidores de la calcineurina.

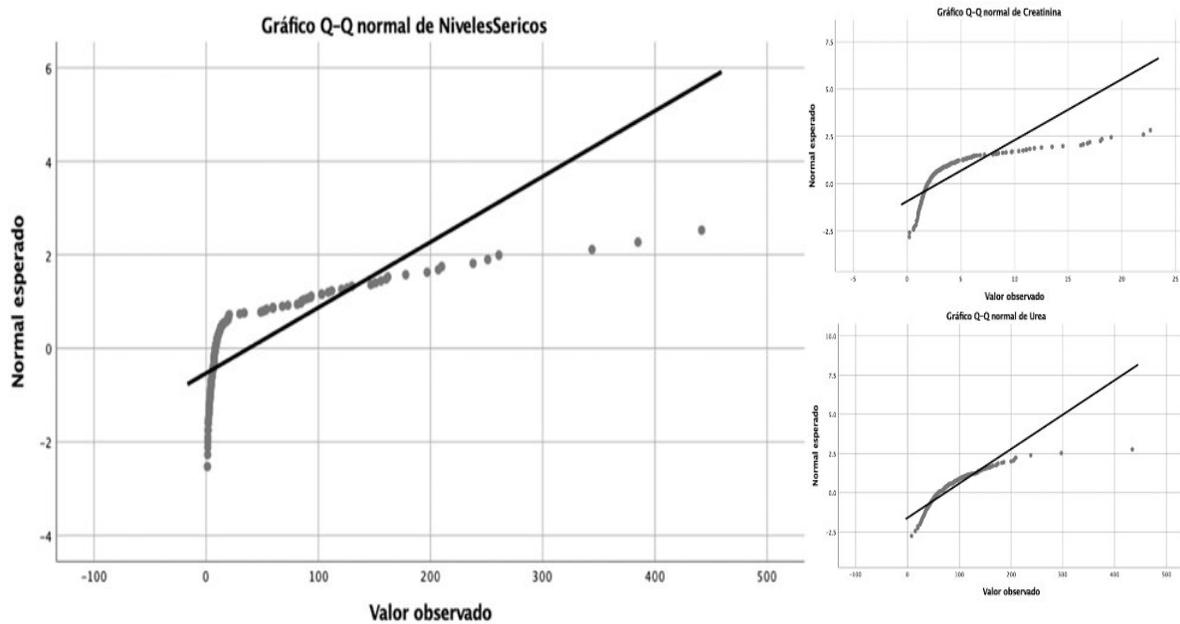
La función del injerto renal se evaluó con elevación de azoados; 397 (84%) pacientes presentaron elevación de niveles séricos de creatinina, 196 (42%) elevación sérica de urea (**Tabla 9 /Gráfica 1**).

## DETERMINACIÓN DE ANÁLISIS DE LABORATORIO

Características	N=469 (%)
<b>Creatinina mg/dL</b>	2 (0.2-23)
<b>Depuración de creatinina (mL/min)</b>	46 (0-350)
<b>Urea (mg/dl)</b>	73 (8-434)
<b>Albumina g/dL</b>	4 ± 1
<b>Colesterol mg/dL</b>	197 (78-2068)
<b>Hemoglobina g/dL</b>	13 ± 3
<b>Uresis ml/24h</b>	2359 ± 946

**Tabla 9.** Determinaciones de laboratorios relacionados con el trasplante renal y la función de este.

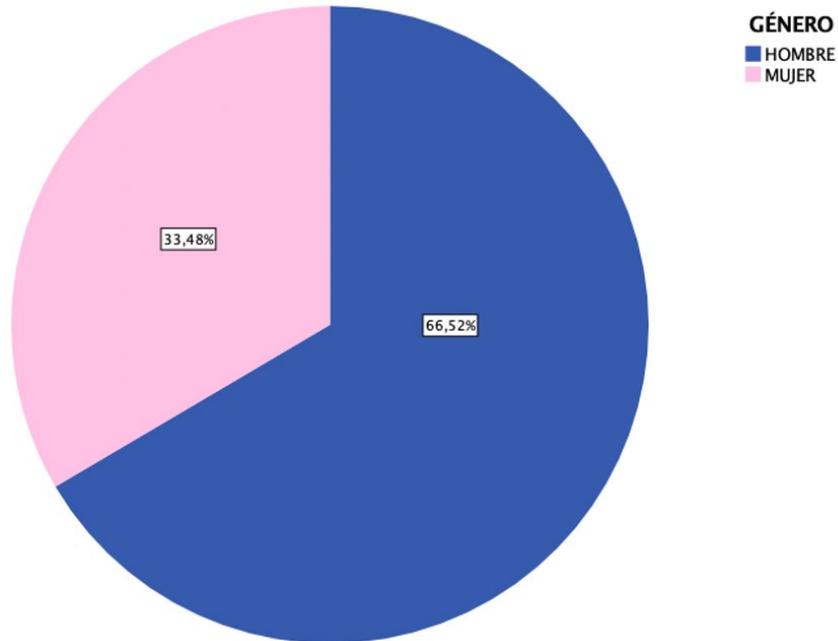
### GRÁFICAS DE NIVELES SÉRICOS DE INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA Y AZOADOS



**Gráfica 1.** Determinaciones séricas de valores de inhibidores de la calcineurina, creatinina y urea; en relación con los niveles normales esperados.

En cuanto a las características demográficas la mayoría de los pacientes (66%) fueron del sexo masculino y 157 (33%) al femenino (**Gráfica 2**).

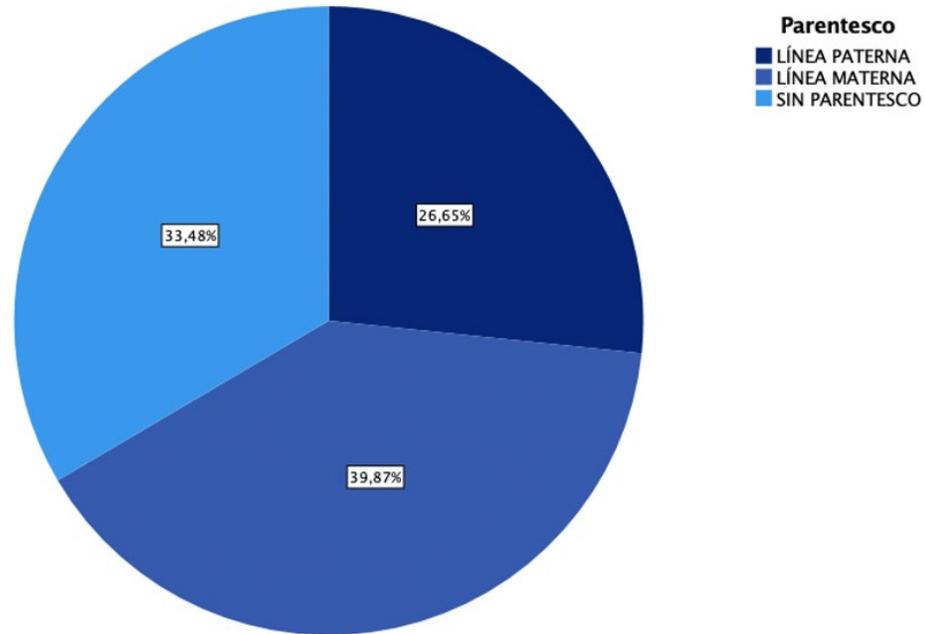
### RELACIÓN DE GÉNERO DE PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL Y LESIÓN POR INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA



**Gráfica 2.** Relación de género de pacientes con trasplante renal y lesión por inhibidores de la calcineurina, con predominio del género masculino.

En cuanto al donador, 121 (26%) fueron cadavéricos y 348 (74%) donadores vivos; 164 (35%) fueron hombres y 188 (40%) mujeres, 119 (25%) se desconoció su género ya que fueron donadores cadavéricos, tuvieron una edad de  $40\pm 11$  años, 125 (29%) corresponde a la línea paterna, 127 (27%) personas que no tenían parentesco con el paciente receptor del órgano, 95 (20%) de las personas donadoras fueron hijos del paciente, seguidos de 69 (15%) que fueron hermanos de los pacientes. Con una media de edad de  $34\pm 11$  años, 13 pacientes recibieron dos trasplantes renales (**Gráfica 3**)

### PROPORCIÓN DEL PARENTESCO DE LOS DONADORES



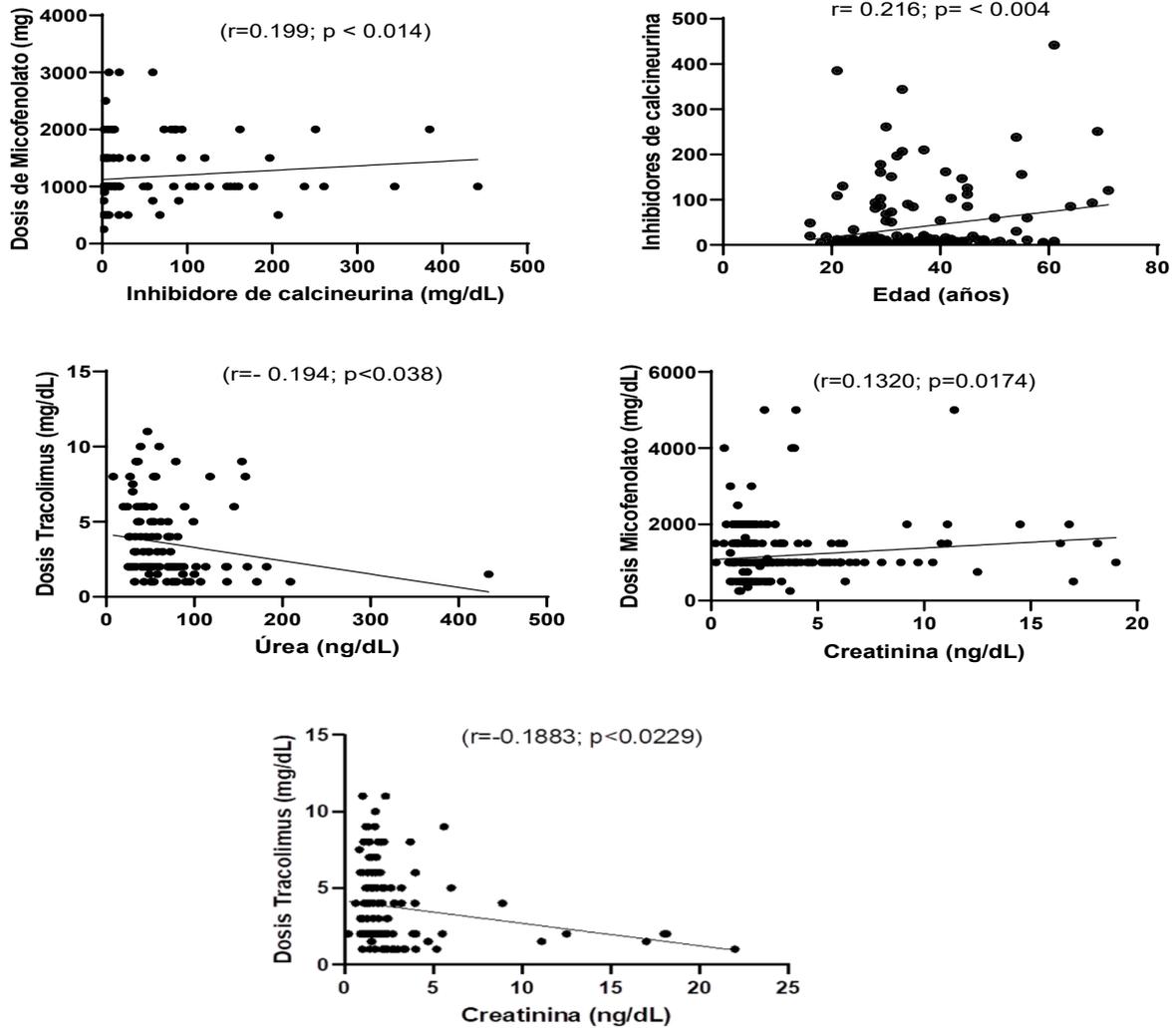
**Gráfica 3.** Proporción del parentesco de los donadores de injerto renal, con predominio de la línea materna.

Se observó diferencia estadísticamente significativa entre los niveles séricos de colesterol en aquellos pacientes que presentaron arteriopatía. Así como diferencia estadísticamente significativa entre los valores séricos de creatinina y aquellos pacientes que presentaron microangiopatía. Se observó diferencias estadísticamente significativas entre la edad, los niveles séricos de creatinina, urea, hemoglobina, la dosis de tacrolimus y aquellos pacientes que presentaron fibrosis intersticial y atrofia tubular. Se observó diferencia estadísticamente significativa entre la proteinuria, los niveles séricos de creatinina, los niveles séricos de urea y la presencia de fibrosis subcapsular. Se observó diferencia estadísticamente significativa entre la depuración de creatinina, y la presencia de microcalcificaciones. Se observó diferencia estadísticamente significativa entre los

niveles séricos de creatinina, los niveles séricos de urea y la presencia de glomeruloesclerosis.

Se observó una correlación negativa muy baja entre la elevación de creatinina sérica y la dosis de Micofenolato  $R = -0.111$ ;  $P < 0.041^{**}$ . Se observó una correlación negativa muy baja entre la elevación de urea las dosis de tacrolimus  $R = -0.194$ ;  $P < 0.038$ . Se observó una correlación positiva muy baja entre los niveles séricos de inhibidores de calcineurina y la dosis de micofenolato  $R = 0.199$ ;  $P < 0.014^{**}$ . Se observó una correlación negativa baja entre la dosis de tacrolimus y la creatinina  $R = -0.035$ ;  $P < 0.0229^{**}$ . Se observó una correlación negativa baja entre la dosis de ciclosporina y la concentración sérica de colesterol  $R = -0.274$ ;  $P < 0.039^{**}$ . Se observó una correlación negativa muy buena entre la edad y los valores de creatinina  $R = -1.02$ ;  $P < 0.037^{***}$ . Se observó una correlación positiva baja entre la edad y los niveles séricos de inhibidores de la calcineurina  $R = 0.216$ ;  $P < 0.004$  (**Gráfica 4**)

## CORRELACIONES ENTRE NIVELES SÉRICOS DE AZOADOS Y EL TRATAMIENTO EMPLEADO



**Gráfica 4.** Correlaciones entre niveles séricos de azoados (Creatinina y urea), edad de los pacientes y el tratamiento empleado, incluyendo inhibidores de la calcineurina, antiproliferativos e inhibidores del blanco de la Rapamicina

Los principales diagnósticos histopatológicos fueron de la siguiente manera, el rechazo agudo se presentó en 133 (29%), seguido de datos limítrofes de rechazo del injerto 121 (26%), posteriormente se encontraron los pacientes sin evidencia de rechazo 80 (17%), el rechazo crónico representó el 31 (7%) y finalmente otros hallazgos (Categoría 6 de la clasificación de BANFF) 100(22%). **(Tabla 10, Gráfico 5).**

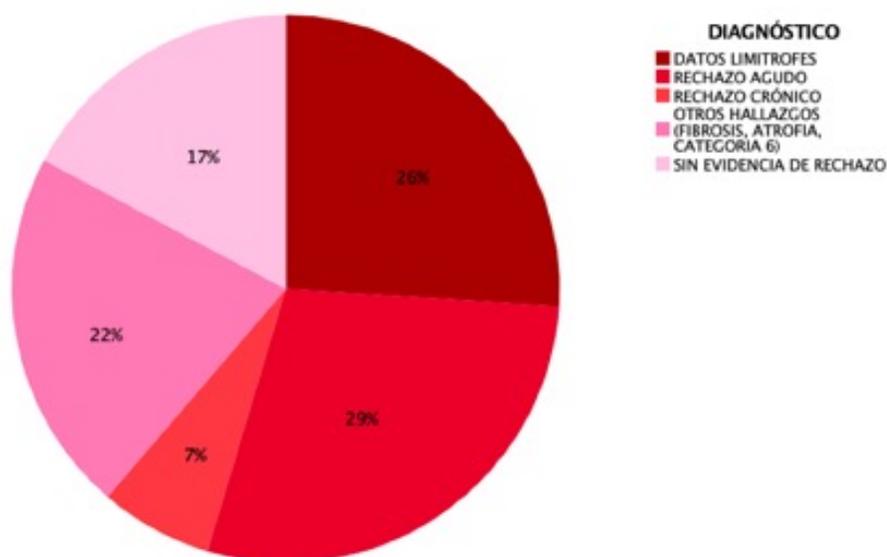
La tasa de sobrevida del injerto renal fue de 6 años con un rango desde uno hasta treinta y nueve años como máximo.

### DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS FINALES

Características	N=469 (%)
Rechazo agudo	133 (29)
Rechazo crónico	31 (7)
Datos limítrofes	121 (26)
Sin evidencia de rechazo	80 (17)
Otros hallazgos (Categoría 6)	100 (22)

**Tabla 10.** Distribución en porcentajes de la prevalencia de los diferentes diagnósticos histopatológicos finales

### DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS FINALES



**Gráfico 5.** Gráfico circular con la distribución de los diferentes diagnósticos histopatológicos.

## DISCUSIÓN

Los resultados del trasplante renal han mejorado en las dos últimas décadas gracias a la mejora de las técnicas quirúrgicas, la prevención y el tratamiento de las infecciones, los cuidados médicos y sobre todo la introducción de inmunosupresores, que ha permitido una reducción en las tasas de rechazo agudo muy significativa, desde aproximadamente un 40% a principios de los años 90 con ciclosporina A (CsA) y azatioprina (AZA) hasta cifras cercanas al 10% en los últimos años tras la introducción del tacrolimus (TCR), el micofenolato mofetil (MMF) y otros <sup>(25)</sup>. Actualmente la supervivencia al año del trasplante es del 90% en la mayoría de los registros. Sin embargo, el nuevo reto incluye una disminución de la toxicidad de los inmunosupresores, por lo cual la combinación de terapias ha sido utilizada para disminuir esta. En nuestro estudio se observó una tasa promedio de supervivencia de seis años. En México, según el registro informático del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) de 2014 a 2019 se realizaron 17850 trasplantes de riñón en adultos y niños (**Ver anexo 2 y 3**). En nuestro servicio en ese mismo periodo de tiempo se realizaron 2474 biopsias de trasplantes renales únicamente en pacientes adultos, únicamente fueron seleccionados 469 pacientes los cuales incluyeron en su tratamiento triple esquema con uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), durante esta evaluación solo 173 pacientes tenía niveles séricos de inhibidores de la calcineurina y únicamente 19 estaban elevados que represento el 4 % de todos los pacientes evaluados, esto se refleja en los diagnósticos el principal fue 347 pacientes con sospecha clínica de rechazo del trasplante renal, sin embargo todos los pacientes seleccionados tuvieron cambios histopatológicos secundarios al uso de inhibidores de la calcineurina por lo que la nefrotoxicidad puede ocurrir con concentraciones normales y su diagnóstico puede ser realizado únicamente con la biopsia como lo refiere Liptak et. al., uno de los datos más sobresalientes de nuestro estudio es que la hialinosis arteriolar se presentó en un 92% de todas las biopsias evaluadas, lo más sobresaliente es que 81 % de los pacientes con trasplante renal de menos de un año al momento de la toma de la biopsia

presentaron hialinosis arteriolar, por lo que podemos deducir que es una manifestación temprana o es una de las lesiones precursoras con transición a la cronicidad y puede ser utilizado como un predictor de nefrotoxicidad crónica <sup>(11, 12)</sup> además tiene dependencia con otros factores como tiempo del injerto y tiempo del uso del inhibidor de la calcineurina, sin olvidar cambios propios del donador y del receptor, la otra lesión histopatológica que predominó en frecuencia fue el progreso a la Arteriopatía crónica en 61%, aunque la hialinosis arteriolar no es considerada como una característica patognomónica, una de las características clínicas que se deben considerar al evaluar la hialinosis es la hipertensión arterial, pero de las biopsias evaluadas solo un 15% tenía hipertensión (71 pacientes) y con respecto a las características del donador, 121 (26%) fueron cadavéricos y 348 (74%) donadores vivos; 164 (35%) fueron hombres y 188 (40%) mujeres, 119 (25%) se desconoció su género ya que fueron donadores cadavéricos, pero todos tuvieron una edad media de  $40 \pm 11$ , existen otros hallazgos histopatológicos que se consideran menos específicos pero también son datos indirectos de nefrotoxicidad como fibrosis intersticial 94% y glomeroesclerosis 54%. El problema del manejo de los inhibidores de la calcineurina radica en el difícil mantenimiento de niveles adecuados y sus efectos adversos <sup>(26)</sup>. Se observó una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de urea y creatinina con la dosis de tacrolimus. El 32% (149 pacientes) cambiaron de inhibidores de la calcineurina a Sirolimus, hay muchos estudios que están enfocados a la minimización del uso de inhibidores de la calcineurina, además de la conversión temprana a Sirolimus como medida preventiva a la nefrotoxicidad <sup>(10,13,14,19)</sup>.

## CONCLUSIÓN

El centro Médico Nacional “La Raza”, es considerado un centro de referencia a nivel nacional, cuenta con cuatro hospitales, dos de los cuatro hospitales que lo conforman, el Hospital de Especialidades y el Hospital General, reciben una gran proporción de los pacientes que se diagnostican con ERC en el país, así como además realizan una gran cantidad de trasplantes renales anualmente, brindan el tratamiento y seguimiento a dichos pacientes; nuestro estudio aporta información epidemiológica, clínica e histopatológica de la población mexicana en el contexto tanto de ERC como de trasplante renal, tratamiento y seguimiento. La biopsia protocolizada de injerto renal es una herramienta diagnóstica que permite la identificación precoz de daño en el injerto y la modificación de la terapia en algunas situaciones y posiblemente de factores de riesgo que influyen en la sobrevida del injerto renal. Nuestro centro hospitalario realiza pocas biopsias protocolizadas, por la optimización de recurso, sin embargo sería de suma importancia comenzar a tomar las biopsias de forma protocolizada ya que la toxicidad por inhibidores de la calcineurina es silente y progresa de manera importante antes de ser detectada, ello podría ayudar a un cambio temprano en el uso de fármacos que permita evitar con máxima seguridad el rechazo del órgano y al mismo tiempo, carentes de efectos adversos o disminución de los mismos.

## REFERENCIAS

1. Murray JE. Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931-December 27, 2010. *Am J Transplant* 2011;11:419
2. Alberú J, Mancilla UE. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. *Rev Invest Clin* 2005; 52: 213 -224
3. Díaz GC. Mecanismos de Acción de los Fármacos Inmunosupresores. *Rev chil reumatol.* 2008; 24:73-88
4. Liu F, Mao JH. Calcineurin inhibitors and nephrotoxicity in children. *World J Pediatric.* 2018;14(2):121-126.
5. Akl A, Alobaidi S, Aboalsamh G. Living-Donor Kidney Transplant- Associated Thrombotic Microangiopathy Successfully Treated with Thymoglobulin: A case Report. *Exp Clin Transplant.* 2019;17(Suppl 1): 175-177.
6. Lusco MA, Fogo AB, Nafajian B. AJKD Atlas of renal pathology: calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Atlas of renal pathology II* 2017;69(5); e21-e22.
7. Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity –Lest We Forget. *Am Journal Transplant* 2011; 11: 693-697
8. Casey MJ, Meier-Kriesche HU. Calcineurin inhibitors in kidney transplantation: friend or foe? *Curr Opin Nephrol Hipertens* 2011; 20: 610-615
9. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M, Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 481-508
10. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Curr Drug Metab.* 2018;19(6):513-522.
11. Liptak P, Ivanyi B, Primer: histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 7: 398-404
12. Horike K, Takeda A, Yamaguchi Y, Ogiyama Y, Yamamuchi Y, Murata M. et al. Is arteriolar vacuolization a predictor of calcineurin inhibitor nephrotoxicity? *Clin Transplant.* 2011;25: 23-27.
13. Bączkowska T, Durlík M. Calcineurin inhibitor sparing immunosuppressive

- regimens in kidney allograft recipients, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2009; 5:318-324
14. Krejci K, Tichy T, Bachleda P, Zadrazil J. Calcineurin inhibitor-induced renal allograft nephrotoxicity, *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010; 4: 297-306.
  15. Joy MS, Pharm D, Nickleit V, Hogan SL, Thompson BD, Finn WF. Calcineurin inhibitor-induced Nephrotoxicity and renal expression of P-glycoprotein. *Pharmacotherapy* 2005; 6: 779-789.
  16. Metalidis C, Lerut E, Naessens M, Kuypers DR. Expression of CYP3A5 and P-glycoprotein in Renal Allografts with histological signs of calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Transplantation* 2011; 10:1098-1102.
  17. García-García G, Harden P, Champman J. El papel global del trasplante renal *Nefrología* 2012; 1: 1-6.
  18. Pallet N, Djamali A, Legendre C. Challenges in diagnosing acute calcineurin-inhibitor induced nephrotoxicity: From toxicogenomic to emerging biomarkers. *Pharmacol Res* 2011; 64: 25-30.
  19. Golshayan D, Pascual M. Minimization of calcineurin inhibitors to improve long-term outcomes in kidney transplantation. *Transpl Immunol* 2008; 20: 21-28.
  20. *Detrasplantes*, suplemento julio-septiembre del 2011, *Revista del Centro Nacional de Trasplantes*. p 2-19.
  21. Instituto Mexicano del Seguro Social, Comunicado, Coordinación de comunicación social, 24 de mayo de 2012. No. 062.
  22. Ticona-Garrón AB, Álvarez-Rangel LE, Jiménez-Domínguez A, Cruz-Santiago J, Medina-Uicab C, Meza-Jiménez G. Et al. Supervivencia del paciente e injerto renal al año de trasplante de donante fallecido; comparación con resultados de donante vivo. *Rev Mex Urol* 2010; 70 (6): 347-353.
  23. *Terapia inmunosupresora en el Trasplante Renal*, México: Secretaria de Salud; 2009. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>  
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>

24. Hass M, Loupy A, Lefaucher C, Roufosse C, Glotz D, et al. The Banff 2017 kidney meeting report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *AJT*. 2017;( 18):293-307.
25. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004 Dec 23;351(26):2715-29.
26. Gil-Romero, D., Jalomo-Martínez, B., & Gómez-Navarro, B. (2017). Asociación entre los cambios por inhibidores de la calcineurina en biopsias protocolizadas y la función del injerto renal. *Revista Mexicana de Trasplantes*, 6(2), 45-52.
27. Centro Nacional de Trasplantes. Informe 2019.

## BIBLIOGRAFIA

28. Murray JE. Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931-December 27, 2010. *Am J Transplant* 2011;11:419
29. Alberú J, Mancilla UE. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. *Rev Invest Clin* 2005; 52: 213 -224
30. Díaz GC. Mecanismos de Acción de los Fármacos Inmunosupresores. *Rev chil reumatol.* 2008; 24:73-88
31. Liu F, Mao JH. Calcineurin inhibitors and nephrotoxicity in children. *World J Pediatric.* 2018;14(2):121-126.
32. Akl A, Alobaidi S, Aboalsamh G. Living-Donor Kidney Transplant- Associated Thrombotic Microangiopathy Successfully Treated with Thymoglobulin: A case Report. *Exp Clin Transplant.* 2019;17(Suppl 1): 175-177.
33. Lusco MA, Fogo AB, Nafajian B. AJKD Atlas of renal pathology: calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Atlas of renal pathology II* 2017;69(5); e21-e22.
34. Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity –Lest We Forget. *Am Journal Transplant* 2011; 11: 693-697
35. Casey MJ, Meier-Kriesche HU. Calcineurin inhibitors in kidney transplantation: friend or foe? *Curr Opin Nephrol Hipertens* 2011; 20: 610-615
36. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M, Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 481-508
37. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Curr Drug Metab.* 2018;19(6):513-522.
38. Liptak P, Ivanyi B, Primer: histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 7: 398-404
39. Horike K, Takeda A, Yamaguchi Y, Ogiyama Y, Yamamuchi Y, Murata M. et al. Is arteriolar vacuolization a predictor of calcineurin inhibitor nephrotoxicity? *Clin Transplant.* 2011;25: 23-27.

40. Bączkowska T, Durlik M. Calcineurin inhibitor sparing immunosuppressive regimens in kidney allograft recipients, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2009; 5:318-324
41. Krejci K, Tichy T, Bachleda P, Zadrazil J. Calcineurin inhibitor-induced renal allograft nephrotoxicity, *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010; 4: 297-306.
42. Joy MS, Pharm D, Nickleit V, Hogan SL, Thompson BD, Finn WF. Calcineurin inhibitor-induced Nephrotoxicity and renal expression of P-glycoprotein. *Pharmacotherapy* 2005; 6: 779-789.
43. Metalidis C, Lerut E, Naessens M, Kuypers DR. Expression of CYP3A5 and P-glycoprotein in Renal Allografts with histological signs of calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Transplantation* 2011; 10:1098-1102.
44. García-García G, Harden P, Champman J. El papel global del trasplante renal *Nefrología* 2012; 1: 1-6.
45. Pallet N, Djamali A, Legendre C. Challenges in diagnosing acute calcineurin-inhibitor induced nephrotoxicity: From toxicogenomic to emerging biomarkers. *Pharmacol Res* 2011; 64: 25-30.
46. Golshayan D, Pascual M. Minimization of calcineurin inhibitors to improve long-term outcomes in kidney transplantation. *Transpl Immunol* 2008; 20: 21-28.
47. Detrasplantes, suplemento julio-septiembre del 2011, *Revista del Centro Nacional de Trasplantes.* p 2-19.
48. Instituto Mexicano del Seguro Social, Comunicado, Coordinación de comunicación social, 24 de mayo de 2012. No. 062.
49. Ticona-Garrón AB, Álvarez-Rangel LE, Jiménez-Domínguez A, Cruz-Santiago J, Medina-Uicab C, Meza-Jiménez G. Et al. Supervivencia del paciente e injerto renal al año de trasplante de donante fallecido; comparación con resultados de donante vivo. *Rev Mex Urol* 2010; 70 (6): 347-353.
23. Terapia inmunosupresora en el Trasplante Renal, México: Secretaria de Salud; 2009. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>

<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>

51. Hass M, Loupy A, Lefaucher C, Roufosse C, Glotz D, et al. The Banff 2017 kidney meeting report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *AJT*. 2017;( 18):293-307.
52. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004 Dec 23;351(26):2715-29.
53. Gil-Romero, D., Jalomo-Martínez, B., & Gómez-Navarro, B. (2017). Asociación entre los cambios por inhibidores de la calcineurina en biopsias protocolizadas y la función del injerto renal. *Revista Mexicana de Trasplantes*, 6(2), 45-52.
54. Centro Nacional de Trasplantes. Informe 2019.

# ANEXOS

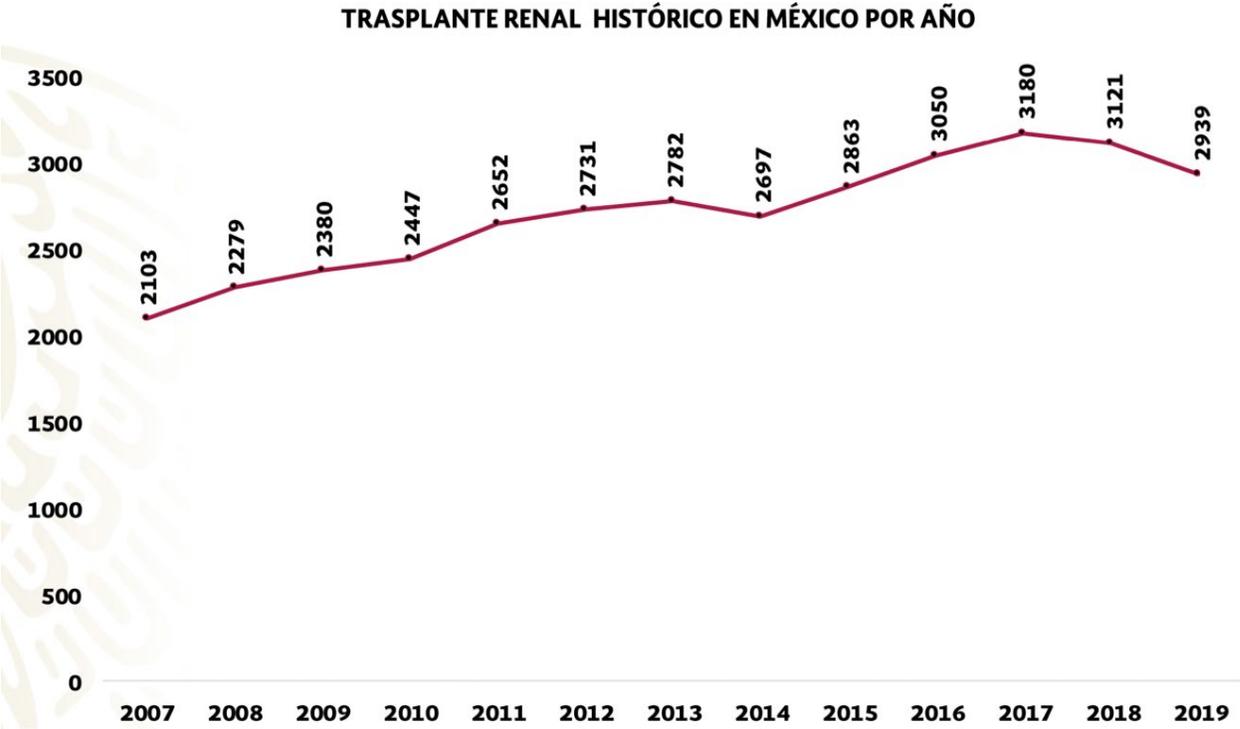
## ANEXO 1

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**Inhibidores de la calcineurina: Frecuencia de las lesiones histológicas de nefrotoxicidad en pacientes con trasplante renal y su asociación con la concentración sérica de inhibidores de la calcineurina.**

<b>I. DATOS GENERALES</b>									
Número de Seguridad Social	<input type="text"/>	Protocolo N°: (Nuevo)	<input type="text"/>						
Hospital de origen:	<input type="text"/>								
Nombre(s):	<input type="text"/>	Apellido Paterno:	<input type="text"/>						
		Apellido Materno:	<input type="text"/>						
Diagnóstico:	<input type="text"/>								
<b>II. DATOS CLÍNICOS</b>									
Etiología:	<input type="text"/>		Biopsia por:	<input type="text"/>					
Número de Trasplantes:	<input type="text"/>	Años de Sobrevida:	<input type="text"/>	Mese de Sobrevidas:	<input type="text"/>	Días de Sobrevida:	<input type="text"/>		
Fecha primer trasplante:	<input type="text"/>		Fecha de ultimo trasplante:	<input type="text"/>					
Observaciones sobre el Transplante:	<input type="text"/>								
Donador Cosanguíneo:	<input type="text"/>	Edad del Donador:	<input type="text"/>						
Parentesco:	<input type="text"/>	Línea Parental:	<input type="text"/>	Genero del donante:	<input type="text"/>				
Clave Biopsia Previa:	<input type="text"/>	Folios Biopsia Previa:	<input type="text"/>	Fecha última Biopsia:	<input type="text"/>				
<b>III. DATOS CLÍNICOS</b>									
<b>III. DATOS CLÍNICOS</b>									
Hipertensión:	<input type="text"/>	Max Diastólica:	<input type="text"/>	Max Sistólica:	<input type="text"/>	Min Diastólica:	<input type="text"/>	Min Sistólica:	<input type="text"/>
<b>V. ESTUDIOS DE GABINETE</b>									
USG:	<input type="text"/>	Fecha Ultrasonido:	<input type="text"/>						
Datos Report	<input type="text"/>								
<b>VI. TRATAMIENTO</b>									
Tx con inmunosupresores:	<input type="text"/>	Dosis:	<input type="text"/>	-----Tiempo-----					
				Años:	<input type="text"/>	Meses:	<input type="text"/>	Días:	<input type="text"/>
Tx con inhibidores de la calcineurina:	<input type="text"/>	Dosis:	<input type="text"/>	Años:	<input type="text"/>	Meses:	<input type="text"/>	Días:	<input type="text"/>
Otro tipo de Medicamento:	<input type="text"/>	Dosis:	<input type="text"/>	Años:	<input type="text"/>	Meses:	<input type="text"/>	Días:	<input type="text"/>
Otro Medicamento2:	<input type="text"/>	Dosis:	<input type="text"/>	Años:	<input type="text"/>	Meses:	<input type="text"/>	Días:	<input type="text"/>
Otro Medicamento3:	<input type="text"/>	Dosis:	<input type="text"/>	Años:	<input type="text"/>	Meses:	<input type="text"/>	Días:	<input type="text"/>
<b>VII. LESIONES HISTOLÓGICAS</b>									
<b>Nefrotoxicidad aguda</b>									
Arteriopatía aguda:	<input type="text"/>	Vacuolización tubular:	<input type="text"/>	Microangiopatía trombótica:	<input type="text"/>				
<b>Nefrotoxicidad Crónica</b>									
Fibrosis Intersticial:	<input type="text"/>	Hialinosis arteriolar medial:	<input type="text"/>	Fibrosis Capsular glomerular:	<input type="text"/>	Glomerulosclerosis Focal:	<input type="text"/>		
Hiperplasia del aparato yuxtaglomerular:	<input type="text"/>	Microcalcificaciones tubulares:	<input type="text"/>	Atrofia Tubular:	<input type="text"/>				
Diagnóstico Toxicológico:	<input type="text"/>								
Diagnóstico Histológico:	<input type="text"/>								
	<input type="button" value="Guardar registro"/>	<input type="button" value="Cerrar formulario"/>	<input type="button" value="Agregar nuevo"/>						

**ANEXO 2**



**ANEXO 3**

**TRASPLANTE RENAL TOTAL, ANUAL 2019, POR INSTITUCIÓN**

