



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ



TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

TÍTULO

**ASOCIACIÓN ENTRE PARÁMETROS ULTRASONOGRÁFICOS VASCULARES Y
ANATÓMICOS CON HALLAZGOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DE ALOINJERTOS
RENALES**

PRESENTA

DRA. NUBE ESTEFANÍA SIGUENZA ZEAS
RESIDENTE DE NEFROLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

DR. FRANCISCO EUGENIO RODRÍGUEZ CASTELLANOS
TUTOR DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2024.



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (Méjico).

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.

TÍTULO

ASOCIACIÓN ENTRE PARÁMETROS ULTRASONOGRÁFICOS VASCULARES Y ANATÓMICOS
CON HALLAZGOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DE ALOINJERTOS RENALES

Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dirección de Enseñanza

Dra. Magdalena Madero Rovalo
Profesor Titular de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. Francisco Eugenio Rodríguez Castellanos
Tutor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dra. Nubo Estefanía Siguenza Zeas
Autor de Tesis
Residente de Nefrología

Índice

1. Título:	4
2. Resumen:	5
3. Abreviaturas:	6
4. Introducción:	7
5. Planteamiento de problema:	12
6. Justificación:	12
7. Pregunta de Investigación:	13
9. Hipótesis:	14
10. Materiales y métodos:	15
a) Diseño del estudio:	15
b) Población del estudio:	15
c) Criterios de inclusión:	15
d) Criterios de exclusión:	15
e) Muestra:	16
f) Protocolo de estudio:	16
g) Definición y operacionalización de las variables:	17
h) Análisis estadístico:	20
11. Resultados:	21
12. Discusión:	29
13. Conclusiones:	31
14. Referencias bibliográficas:	32

1.Título:

ASOCIACIÓN ENTRE PARÁMETROS ULTRASONOGRÁFICOS VASCULARES Y ANATÓMICOS CON HALLAZGOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DE ALOINJERTOS RENALES

1. **Autor principal:** Nube Estefanía Sigueza Zeas

Residente de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dirección: Calle 15 297, Tlalpan, CP. 14080

Teléfono: 5611659400. Correo electrónico: nsigueza06@gmail.com

2. Dr. Francisco Eugenio Rodríguez Castellanos. Médico Adscrito y profesor adjunto de la especialización en Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

3. Dr. Bernardo Moguel González . Médico Adscrito y profesor adjunto de la especialización en Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

2.Resumen:

Antecedentes: la enfermedad renal crónica (ERC) en México tiene una incidencia de 457 por cada 100 000 habitantes, que causa dependencia de las terapias de reemplazo renal como la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. La mejor alternativa es el trasplante renal; sin embargo, la supervivencia del injerto renal es menor a causa de rechazo del mismo, la biopsia renal percutánea (BRP) es el estándar de oro para su diagnóstico, pero es un método invasivo no exento de riesgo. Por lo tanto, en la actualidad se investiga métodos no invasivos, como uno de ello es el USG (ultrasonido) a través del índice de resistencia renal (IRR).

Objetivo: es establecer si existe asociación entre los hallazgos ultrasonográficos vasculares y anatómicos con datos clínicos e histopatológicos en pacientes transplantados con biopsia del aloinjerto renal con y sin disfunción del mismo.

Metodología: se analizaron 110 pacientes con trasplante renal mayores a 18 años, en el período de marzo 2022 a julio del 2023. De los 110 se excluyeron a 15 debido a los siguientes motivos 1 por presencia de ascitis, 1 colección perirrenal, 13 por muestra subóptima.

Resultados: se incluyeron 95 pacientes el 52,6% correspondieron al sexo femenino, la media de edad fue 37.1 ± 11.5 (20-84) años, la mayoría de la población había recibido un trasplante de donante vivo correspondiendo al 56.8%. Las etiología de la ERC de nuestros pacientes fueron en un 69.4% de casua desconocida, el 23.2% correspondió a glomerulopatías. El motivo de la biopsia del injerto se debio a protocolo en un 56.3%. El IRR fue significativamente mayor en los casos de rehazo crónico 0.74 ± 0.07 , frente a 0.67 ± 0.05 que no tuvieron rechazo ($p=<0.001$). Se hallo una correlación significativa de 0.60 y 0.51 del IRR con capilaritis peritubular (pct) y glomerulitis (g) respectivamente ($p=<0.001$). No hubo asociación del (Índice tamaño parénquima) PSI con rechazo ($p=0.97$).

Conclusiones:

En pacientes con trasplante renal puede ser útil el IRR, su incremento se asocia con rechazo crónico del injerto, aportando información a través de un método no invasivo nada despreciable para su uso en la práctica clínica.

3. Abreviaturas:

ERC: Enfermedad renal crónica

BRP: Biopsia renal percutánea

USG: Ultrasonido

IRR: Índice de resistencia renal

PSI: Índice de tamaño del parénquima

TRR: Terapia de reemplazo renal

TR: Trasplante renal

TFG: Tasa de filtrado glomerular

PA: Presión arterial

IPC: Índice proteinuria/ creatinuria

TRDC: Trasplante renal de donante cadavérico

TRDV: Trasplante renal de donante vivo

4. Introducción:

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública que incluye una gama de diferentes procesos fisiopatológicos con función renal anormal y disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular (TFG). A nivel mundial, la incidencia de la ERC sigue en aumento, afectando a más del 10% de la población general, lo que se traduce en más de 800 millones de personas, siendo una realidad que afecta a uno de cada diez individuos (1). Su prevalencia es más pronunciada en la población longeva, en mujeres y en aquellos que padecen diabetes mellitus e hipertensión, representando una carga significativa, especialmente en países de ingresos bajos y medianos. Entre 1990 y 2017, la tasa de mortalidad atribuida a la ERC experimentó un incremento del 41.5%, situándola en el duodécimo lugar en 2017, con proyecciones que sugieren que podría convertirse en la quinta causa de muerte a nivel mundial para el año 2040 (2,3).

En México, según datos del Global Burden Disease, la incidencia de la ERC es de 457 por cada 100,000 habitantes, con una prevalencia de 13,017 por cada 100,000. A lo largo de las décadas, ha escalado en la clasificación de causas de mortalidad, pasando de la quinta posición en 1990 a convertirse en la segunda causa en 2019, con una tasa de 117 muertes por cada 100,000 habitantes. Este contexto subraya la urgencia de enfocarse en la prevención y el retraso de la progresión de la enfermedad (4, 5). La ERC en etapa terminal conduce a una dependencia permanente de terapias de reemplazo renal, tales como la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y, en última instancia, el trasplante renal (1).

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la enfermedad renal en etapa terminal, un trasplante exitoso mejorará sustancialmente la calidad de vida así como la supervivencia de los pacientes, a diferencia de aquellos con terapia de reemplazo renal de mantenimiento. En diciembre de 2018, en los Estados Unidos, 554 038 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal estaban en terapia de diálisis a largo plazo y 229 887 tenían un trasplante de riñón funcional. Hasta febrero de 2021, aproximadamente 91 000 pacientes esperaban un trasplante de riñón (6). En México, hasta el año 2020,

aproximadamente 16,963 pacientes esperaban un trasplante renal, según datos del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA). (7).

En la actualidad los avances de los fármacos inmunosupresores han aumentado la supervivencia del injerto a corto plazo; sin embargo, el escenario sombrío, es el desenlace a largo plazo que no ha mejorado a lo largo de los años, representado por la disfunción del injerto. Tanto así que alrededor del 12 % de los pacientes en lista de espera buscan un segundo trasplante (8,9). En la práctica clínica se ha demostrado que el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones posteriores al trasplante, especialmente la disfunción del injerto renal por las diferentes etiologías como el rechazo del injerto, la necrosis tubular aguda, la fibrosis intersticial, la recurrencia de una glomerulopatía, la glomerulopatía de novo del injerto, la glomerulopatía de crónica del injerto tienen un impacto desfavorable en la supervivencia de los pacientes así como de los injertos transplantados. De hecho, entre el 20 % y el 30 % de los injertos fracasan en los receptores de donantes vivos a los 10 años. Estos datos sugieren que las estrategias modernas de monitoreo de los injertos renales no están funcionando de manera óptima.(10).

El éxito del trasplante está fuertemente relacionado con la protección de la función del injerto renal. Se requiere de una evaluación y seguimiento individualizado de los transplantados. Si bien la biopsia del aloinjerto y el examen histopatológico son el estándar de oro para diagnosticar el rechazo. Se sabe que es invasiva y reactiva, y la monitorización continua no es realista, no es práctico ni seguro. Por lo tanto, para su evaluación se lleva a cabo desde el interrogatorio hasta el exámen físico, se sabe que el descontrol de la presión arterial (PA) nos podría orientar a un rechazo del injerto, otro punto importante es el control de los inmunosupresores y su adherencia. La monitorización de la función del injerto con métodos no invasivos, según la KDIGO, se determinará el nivel de la creatinina sérica apreciando su tendencia; sin embargo, no es específica, mucho menos para detectar lesiones tempranas del aloinjerto. Entre otros laboratorios como la biometría hemática, lípidos, glucosa. Otro estudio a destacar es la recolección de orina de 24 horas para estimar la depuración de creatinina así como la

determinación de excreción de proteínas. Otras herramienta son los ADEs (anticuerpos antidonador específico), su impacto en la función y supervivencia del injerto renal no está bien establecido. La introducción de la biología molecular ha cobrado importancia en el campo del trasplante. Las tecnologías ómicas incluyen genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica. Basándose en el descubrimiento de biomarcadores para predecir el rechazo; sin embargo, se requieren ensayos prospectivos, controlados, aleatorizados a gran escala para comparar los biomarcadores y que utilicen tecnologías multiómicas para su validación, al momento no se posee de manera fija para su evaluación. (11,12).

En los métodos no invasivos poseemos al USG. ¿Ahora que utilidad tiene en la práctica clínica en el TR?

La evaluación de la función del injerto a través del ultrasonido renal (USG) se debería considerar como una herramienta de diagnóstico potencialmente útil, dado su bajo costo, de amplia disponibilidad y de carácter no invasivo, fácil de realizar dada la posición superficial del injerto. En este contexto, el USG proporciona información sobre la morfología, la perfusión sanguínea del injerto renal y refleja indirectamente su estado. Este enfoque no invasivo, sumado a su relativa sencillez de aplicación, lo posiciona como un instrumento preciado en la evaluación post-trasplante renal. (13,14,15).

Para llevar a cabo la evaluación con USG, se emplea transductores convexas con frecuencias que van de 3,5 a 5,0 MHz, que permiten obtener escaneos longitudinales, transversales y oblicuos. Las técnicas aplicadas en el USG son el modo B que nos permite identificar el sitio, la forma y la posición del injerto, mientras que el Doppler color proporciona información sobre la perfusión arterial y venosa del órgano, se evalúa en el lumen de las arterias interlobulares, arcuatas y el registro de la curva velocidad/tiempo (V/t), que permitirá obtener el índice de resistencia (IR) y el índice de pulsatilidad (IP) (13).

El IR es uno de los parámetros más estudiados en la disfunción del injerto al ser un indicador indirecto del grado de resistencia de los vasos intrarrenales, es decir muestra la distensibilidad vascular del receptor. Sin embargo, presenta ciertas limitaciones como un rango normal amplio que hace que sus valores sean limitados (16,17,18). Aunque ayuda a detectar la lesión renal, no obstante, no puede diferenciar las causas de la lesión renal, incluida el rechazo agudo, la disfunción crónica del injerto y estenosis de la arteria renal del injerto (20). Radermacher J et al, mostró una correlación significativa entre el índice de resistencia y el daño histológico crónico en aloinjertos renales (21). Un IRR alto en un injerto renal es cualquier resultado superior a 0,8. Este número generalmente se observa en pacientes que presentan una reducción en el flujo sanguíneo renal, lo que les confiere un riesgo elevado de falla renal del trasplante. El índice de resistencia intrarrenal se asoció con hallazgos histológicos renales solo cuando la biopsia se realizó por disfunción del injerto, con un índice de resistencia aumentado asociado con necrosis tubular aguda y rechazo agudo mediado por anticuerpos. El punto de corte se estableció por medio de un estudio prospectivo de 776 pacientes con trasplante renal, y posteriormente fue revalidado por Naesens et al. (17,19).

Entre otras características ultrasonográficas del injerto tenemos el PSI (índice de tamaño del parénquima), que es la relación entre la longitud absoluta del injerto (indicada en centímetros) y el grosor del parénquima (indicada en milímetros), que podría ofrecer una discriminación más confiable entre la enfermedad aguda del injerto, como el rechazo agudo y la necrosis tubular aguda, y la enfermedad crónica del parénquima del injerto. El PSI, podría estimar un agrandamiento selectivo del volumen del parénquima debido a una trastorno agudo, por lo que surge como un indicador valioso en la evaluación ultrasonográfica del injerto renal. (22).

La fibrosis renal es un proceso patológico crónico que se caracteriza por la acumulación y deposición continua de componentes de la matriz extracelular (MEC) en el intersticio. Los hallazgos histopatológicos son glomeruloesclerosis, fibrosis tubulointersticial, infiltración inflamatoria y pérdida de parénquima renal, caracterizados por atrofia tubular, pérdida capilar y depleción de podocitos. La evaluación histopatológica sigue siendo el

estándar de oro para el diagnóstico, pronóstico y manejo de los pacientes con trasplante renal. Aunque la biopsia renal es un procedimiento relativamente seguro, conlleva ciertos riesgos, como hemorragia, formación de fistulas vasculares y, en raras ocasiones, la muerte (0,1%). Además, la biopsia renal está contraindicada en ciertos pacientes con hipertensión no controlada, coagulopatía, entre otras. (23)

Por lo que en estas dos últimas décadas se ha estudiado los múltiples enfoques de otra técnica de imagen, se trata de la elastografía que es una técnica no invasiva que mide la elasticidad de los tejidos, que es la capacidad de deformarse y volver a la forma inicial cuando se aplica una tensión. Puede distinguir entre lesiones duras y blandas, permite cuantificar el grado de rigidez del tejido para detectar la fibrosis del órgano, midiendo la rigidez del tejido en unidades de presión de kilopascales (kPa) y velocidad (m/s). Se sabe que las ondas transversales viajan más rápido a través de tejidos cicatrizados más rígidos en comparación con los tejidos sanos (23,24,25).

Las evaluaciones de la biopsia también pueden verse limitadas por muestras subóptimas, la imposibilidad de obtener una muestra de la corteza renal, la afectación irregular de la patología, las lesiones limítrofes, los tratamientos aplicados antes de la biopsia y las cicatrices parenquimatosas crónicas. Finalmente, por estos escenarios se considera la búsqueda de métodos no invasivos para la evaluación post-trasplante renal como un área de investigación crítica en la actualidad. Su implementación exitosa podría transformar la atención post-trasplante, permitiendo una detección temprana de complicaciones y contribuyendo a la mejora de los resultados a largo plazo en pacientes con trasplante renal.(23).

5. Planteamiento de problema:

El trasplante renal se posiciona como la opción principal de tratamiento para la enfermedad renal crónica (ERC); sin embargo, la lesión crónica emerge como la causa predominante de pérdida del injerto en este contexto. A pesar de que la biopsia renal se mantiene como el estándar de referencia para evaluar la disfunción del injerto, es fundamental destacar su carácter invasivo, lo cual limita su aplicación y, en la mayoría de los casos, se lleva a cabo en estadios avanzados de la enfermedad.

La carencia de herramientas no invasivas disponibles hasta la fecha para la detección temprana de la disfunción del injerto renal representa un desafío significativo en la atención clínica. La necesidad imperante de desarrollar métodos de identificación precoz se vuelve evidente, considerando que la intervención en etapas iniciales de la disfunción puede tener un impacto crucial en los resultados del trasplante y en la calidad de vida del receptor. Esta brecha en el conocimiento y las limitaciones actuales en la evaluación no invasiva subrayan la importancia de investigaciones adicionales que se centren en la identificación y validación de posibles marcadores o herramientas de diagnóstico temprano para la disfunción del injerto renal. El avance en este ámbito no solo mejoraría la atención clínica, sino que también podría contribuir significativamente a la optimización de los resultados a largo plazo en pacientes con ERC que han sido sometidos a trasplante renal.

6. Justificación:

La justificación de esta investigación surge de la ausencia de datos en nuestro centro y la imperante necesidad de recabar información específica sobre la población local para lograr una identificación temprana de la disfunción del injerto renal mediante métodos no invasivos. Dada la carencia de estudios en este ámbito en nuestra institución, es esencial llenar este vacío de conocimiento. En este sentido, se plantea la exploración de la potencial asociación entre variables ultrasonográficas y las características clínicas e histológicas del injerto renal. La realización de este estudio contribuirá no solo a la

comprensión de la situación local, sino también a la identificación de posibles marcadores no invasivos que faciliten la detección temprana de la disfunción del injerto, lo cual podría tener implicaciones significativas en la mejora de los resultados y la atención a pacientes con trasplante renal.

7.Pregunta de Investigación:

¿Existe asociación entre las variables ultrasonográficas y las características clínicas e histológicas en pacientes con trasplante renal sometidos a biopsias renal por disfunción o por protocolo?

8. Objetivo general:

- Establecer si existe correlación entre los hallazgos ultrasonográficos vasculares y anatómicos con datos clínicos e histopatológicos en pacientes transplantados con biopsia de injerto renal con y sin disfunción

1. Objetivo primario:

1. Determinar si existe correlación entre los hallazgos ultrasonográficos vasculares y anatómicos con los histopatológicos, el grado:
 - a. Glomeruloesclerosis
 - b. Lesión vascular
 - c. Fibrosis intersticial y atrofia tubular
 - d. Infiltrado inflamatorio intersticial
 - e. El nivel de función renal medido por creatinina sérica
 - f. La excreción urinaria de proteínas
 - g. Los niveles de PA

2. Objetivos secundarios:

1. Determinar si existe asociación entre los hallazgos ultrasonográficos del injerto con la edad
2. Establecer si existe asociación entre los hallazgos ultrasonográficos del injerto con el género
3. Demostrar si existe asociación entre los hallazgos ultrasonográficos del injerto con el tiempo de evolución del trasplante
4. Identificar si existe asociación entre los hallazgos ultrasonográficos del injerto con el tipo de trasplante

9.Hipótesis:

- **Alterna:**
 - Existe asociación entre las variables ultrasonográficas y las características clínicas e histológicas del injerto renal
- **Nula:**
 - No existe asociación entre las variables ultrasonográficas y las características clínicas e histológicas del injerto renal

10. Materiales y métodos:

a) Diseño del estudio:

- Estudio trasnversal analítico

b) Población del estudio:

- Pacientes transplantados programados a biopsia renal percutánea por disfunción o por protocolo del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, realizadas entre el 1 de marzo del 2022 hasta el 31 de julio del 2023

c) Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años
- Receptores de trasplante renal de donador vivo o cadavérico
- Paciente con indicación de BRP por protocolo o por disfunción del injerto.
 - **Protocolaria:** al tercer mes postrasplante en aquellos pacientes con riesgo inmunológico alto, y a la segunda segunda semana en casos de función retardada del injerto.
 - **Disfunción del injerto:** incremento de la creatinina sérica 0.3 mg/dl, proteinuria > 0,5 g/día.

d) Criterios de exclusión:

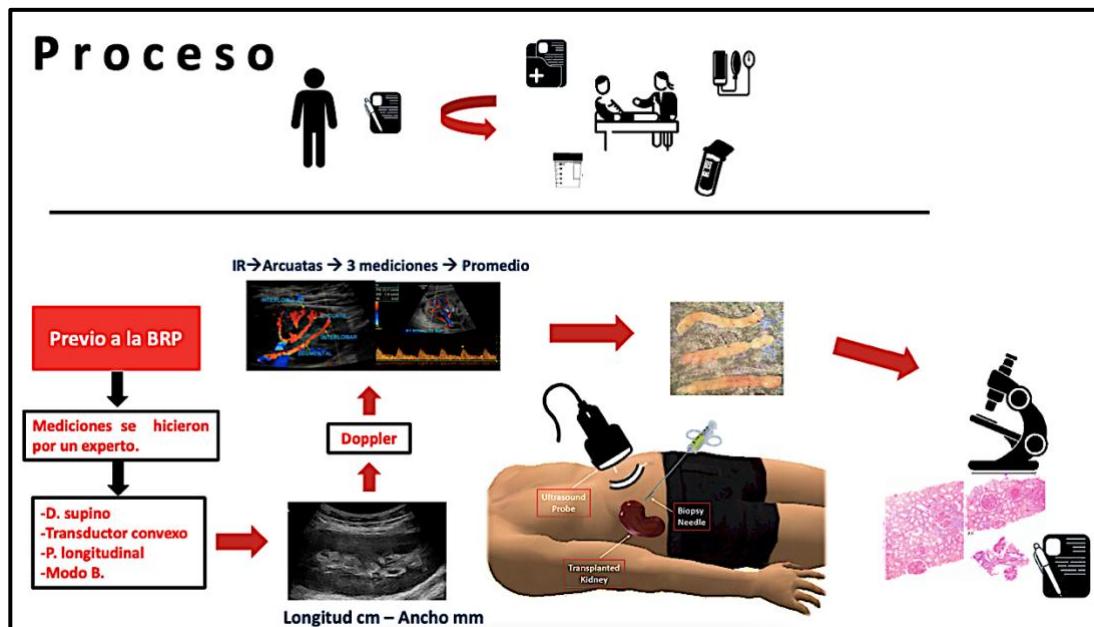
- Pacientes que no deseen participar en el estudio
- Pacientes con ascitis, litiasis renal
- Factores que influyeran en el valor del IRR, como estenosis de la arteria renal, hidronefrosis, hematoma.
- Muestra subóptima de la biopsia

e) Muestra:

- De acuerdo con el **programa POWER** y tomando en cuenta los siguientes parámetros:
 - Alfa: 0,05, Beta: 0,20, Delta: 0,17, S: 0,52
- Se calculó una muestra de **110 casos**

f) Protocolo de estudio:

- Previa autorización del servicio de nefrología intervencionista y consentimiento informado del paciente, se procedió a tomar los datos de la historia clínica, constantes vitales, revisión de estudios de analítica sanguínea.
- Posteriormente previo a la intervención, se realizó rastreo ultrasonográfico de los injertos renales tomando en cuenta la longitud así como el ancho para calcular el PSI, además se realizaron 3 mediciones de los índices de resistencia renal a nivel de las arterias arcuatas para obtener un promedio final.
- Despues de que las muestras fueron valoradas por una nefropatologa, y se recabo el reporte de dichas biopsias.



g) Definición y operacionalización de las variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad
Creatinina	Producto de desecho filtrada en los riñones, a través de la cual se mide el funcionamiento.	Concentración de creatinina en suero expresada en miligramos por decilitro	Numérica continua	Miligramos/decilitro
Proteinuria	Presencia de proteínas en la orina	Concentración de proteínas en orina expresada en gramos por 24 horas	Numérica continua	Gramos/24 hrs
Nivel sérico de tacrolimus	Determinación de la cantidad del fármaco en sangre	Concentración de tacrolimus en sangre, expresada en nanogramos por mililitro	Numérica continua	Nanogramos/mililitro
Nivel sérico de ciclosporina	Determinación de la cantidad del fármaco en sangre	Concentración de ciclosporina en sangre, expresada en nanogramos por mililitro	Numérica continua	Nanogramos/mililitro

Índice de resistencia renal	Parámetro fisiológico que indirectamente refleja el grado de resistencia en los vasos intrarrenales evaluado por Doppler color	Es medido a través del Doppler color y es igual a la velocidad pico sistólica menos la velocidad diastólica final entre la velocidad pico sistólica	Numérica continua	Centímetro/segundo
Índice de tamaño del parénquima	Parámetro que indica el tamaño del injerto renal	Es medido a través del modo B, es igual a la longitud del parénquima en centímetros entre el ancho de la corteza renal en milímetros	Numérica continua	Centímetro/milímetro

VARIABLES DEPENDIENTES				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad
Categorías histológicas (Glomeruloesclerosis)	Esclerosis de un glomérulo	Es una lesión histológica evaluado por microscopio	Cualitativa ordinal	Banff score
Categorías histológicas (fibrosis intersticial)	Acumulación y deposición continua de componentes de la matriz extracelular en el intersticio.	Es una lesión histológica evaluado por microscopio	Cualitativa ordinal	Banff score
Categorías histológicas (atrofia tubular)	Detención del ciclo celular de las células epiteliales de los túbulos	Es una lesión histológica evaluado por microscopio	Cualitativa ordinal	Banff score
Categorías histológicas (Lesión de las asas capilares)	Se caracteriza por inflamación de la íntima de os capilares, cambios fibrinoides, necrosis de la capa media muscular	Es una lesión histológica evaluado por microscopio	Cualitativa ordinal	Banff score

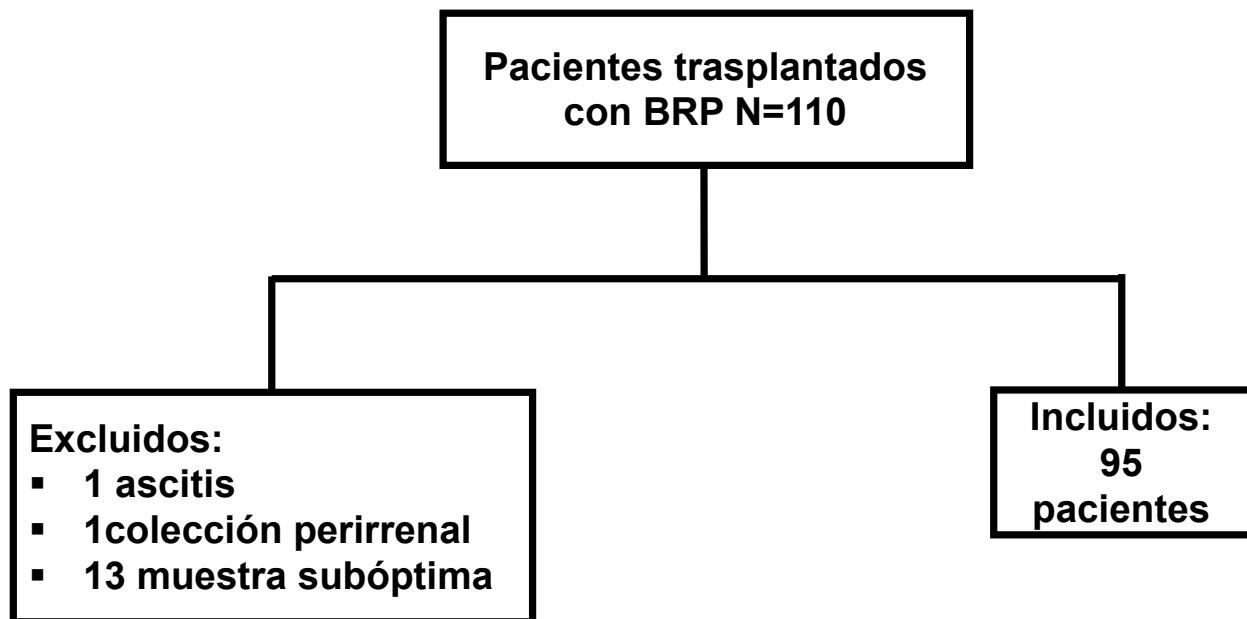
h) Análisis estadístico:

- Los resultados se expresaron en media \pm DS, como mediana, y rango IQ 25-75, o bien como proporciones según corresponda.
- La comparación de medias se efectuó con ANOVA de una vía o con la prueba de Kruskal-Wallis, según la distribución de las variables.
- La comparación de proporciones se realizó con χ^2 .
- La búsqueda de la asociación entre variables se realizó mediante análisis de correlación de Pearson o Spearman
- Se tomó como valor de significancia $p<0.05$ y se empleó el paquete estadístico PASS versión 26 para Windows

11.Resultados:

- Se analizaron 110 pacientes, durante el período comprendido entre marzo 2022 a julio del 2023, todos provenientes de un solo centro en México (Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez). De este grupo, se procedió a la exclusión de 15 pacientes por diversas razones: 1 presentaba ascitis, otro mostraba una colección perirrenal, y 13 fueron excluidos debido a la obtención de muestras subóptimas. Tras este proceso, se logró finalmente incluir en el estudio a un total de 95 pacientes.(Figura1.)

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de los pacientes



- Las características demográficas basales se encuentran resumidas en la **Tabla 1**. De la totalidad de la población analizada, el 52,6% correspondió al sexo femenino. La mediana de edad fue 37.1 ± 11.5 (20-84) años. La mayoría de los pacientes recibieron un trasplante de donante vivo, representando el 56.8% de la muestra. Un aspecto notable es el tiempo de isquemia fría, con una mediana de hasta 16.5 horas, lo que se traduce en un porcentaje significativo de función retardada del injerto, alcanzando el 26.3%.
- En relación a la etiología de la enfermedad renal crónica (ERC) en nuestros pacientes, el 66% correspondió a etiología desconocida, mientras que el 22% perteneció a glomerulopatías. Se trató de pacientes que tenían un tiempo de trasplante cercano a los 44 meses en promedio. Además, un 6.3% de la población había recibido un segundo trasplante.
- Es relevante destacar que la realización de la biopsia del injerto, en su mayoría, se llevó a cabo como protocolo, representando el 53.6% de los casos, lo que subraya la importancia de un seguimiento sistemático en la evaluación de la función del injerto renal. Por último, se realizó biopsia renal por disfunción del injerto en un 43.3% de la muestra, de estos; el 16% presentó un índice de resistencia (IR) igual o superior a 0.8, indicando la presencia de situaciones clínicas críticas que requieren una atención y seguimiento específicos.
- En la **Tabla 2**, se detallan las constantes vitales de los pacientes, destacando que la mayoría se mantenían normotensos y la frecuencia cardíaca dentro de límites normales. Aunque predominaba el sobrepeso en la población, no se observaron inconvenientes que impidieran la realización de la biopsia del injerto ni la identificación de factores que pudieran influir en el procedimiento. En términos de análisis de sangre, resalta el incremento de la creatinina sérica y la presencia de una proteinuria no relevante. Además, se identificó que algunos pacientes presentaban niveles sanguíneos infraterapéuticos de los inmunosupresores; sin embargo, extraordinariamente, mantenían un índice de resistencia (IR) igual o

superior a 0.8. Esta observación contraria a lo esperado se convierte en un punto de interés significativo en la evaluación de la función del injerto.

Tabla 1. Características basales demográficas.

Variables	Total	IR <0.8 (n=83)	IR ≥ 0.8 (n=12)	p
Femenino/ Masculino (N) (%)	50/45 (52.6/47.4)	41/42 (82/93.3)	9/3 (18/6.7)	0.20
Edad (años)	37.1 ± 11.5 (20-84)	37.3 ± 11.9	35.3 ± 9.1	0.50
TRDC/TRDV (N) (%)	41/54 (43.2/56.8)	35/47 (85.3/87)	6/7 (14.7/13)	0.75
Tiempo de isquemia fría (hrs) (RIC)*	2.8 (1.5 - 16.5)	2.9 (1.6 - 16)	1.33 (2 - 17)	0.63
Función retardada del injerto (si/no) (N) (%)	25/70 (26.3/73.7)	23/59 (92/84.3)	2/11 (8/15.7)	0.34
Etiología ERC: (N) (%)				
-Desconocida	66 (69.4)	54 (81.8)	12 (18.2)	0.30
-Glomerulopatía	22 (23.2)	22 (100)	0	
-Nefropatía diabética	3 (3.2)	2 (66.7)	1 (33.3)	
-Litiasis	2 (2.1)	2 (100)	0	
-ERPA	1 (1.1)	1 (100)	0	
-SCR	1 (1.1)	1 (100)	0	
Tiempo de evolución de trasplante (meses) (RIC)*	44 (3-121)	138 (46.5-332)	38 (12-121)	0.89
Pacientes con retrasplante (N) (%)	6 (6.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	0.15
Disfunción /protocolo (N) (%)	44/51 (43.3/53.6)	37/45 (84/88.2)	7/6 (16/11.8)	0.56

*RIC (Rango intercuartil)

Tabla 2. Características clínicas y analíticas.

Variables	Total	IR <0.8	IR ≥ 0.8	p
IMC (kg/m ²)	25.1 ± 4.2 (17-35.4)	25.4 ± 4.3	23.3 ± 2.3	0.01
TAS (mmHg)	131 ± 13.5 (100-158)	132.1 ± 14.2	128.8 ± 18.4	0.55
TAD (mmHg)	78.6 ± 9.9 (55-105)	79 ± 9.7	74.3 ± 9.3	0.11
FC (lpm)	78.9 ± 7.8 (62-98)	79 ± 7.9	78.3 ± 7	0.76
Variables	Total	IR <0.8	IR ≥ 0.8	p
CrS (mg/dl)	1.78 ± 1.1 (0.7-6.8)	1.76 ± 1	1.89 ± 1.6	0.78
BUN (mg/dl)	22.2 ± 14.6 (9.8-86)	27 ± 14.1	30.6 ± 17.8	0.41
Proteinuria (g/día) (RIC)*	0.15 (0.1-0.45)	0.14 (0.10-0.38)	0.15 (0.10-0.51)	0.73
Tacrolimus (ng/ml)	6.4 ± 2.6 (0-14)	6.6 ± 2.64	4.9 ± 2.39	0.07
Ciclosporina (ng/ml)	58.3 ± 21.6 (34.5-90)	44.7 ± 14.4	67.3 ± 23	0.27

*RIC (Rango intercuartil)

- En la **Tabla 3**, se destaca que el índice de resistencia intrarrenal (IRR) tiende a ser más elevado en los casos de disfunción del injerto renal. Resulta llamativo observar que, de manera concomitante, aquellos pacientes que presentan disfunción del injerto exhiben hallazgos histopatológicos más desfavorables en comparación con el grupo sin esta condición. Estos resultados resaltan la correlación entre el aumento del IRR y la gravedad de los hallazgos histopatológicos, subrayando la utilidad del IRR como indicador potencial en la evaluación de la función del injerto renal y su relación con la salud renal subyacente.

Tabla 3. Características ultrasonográficas y hallazgos histopatológicos en biopsias por protocolo y por disfunción

Variable	BRP Protocolo (n=51)	BRP Disfunción (n=44)	p
Características ultrasonográficas			
Índice de resistencia renal (IRR)	0,69 ± 0.06 (0.51-0.85)	0.71 ± 0.07 (0.51-0.82)	0.21
Índice de tamaño del parénquima (PSI)	1.25 ± 0.13 (0.70-1.64)	1.21 ± 0.15 (0.69-1.57)	0.19
Hallazgos histopatológicos			
Sin rechazo (%) (N)	64.7% (33)	25% (11)	0.03
NTA (%) (N)	(0)	2% (1)	
Rechazo mediado por anticuerpos crónico activo (%) (N)	3.9% (2)	27.3% (12)	
RMCT crónico/ activo (%) (N)	(0)	2.3% (1)	
RAMA (%) (N)	23.5% (12)	15.9% (7)	
Borderline (N) (%) (N)	3.9% (2)	4.5% (2)	
RMCT (%) (N)	26,6 (4)	(0)	
R. MIXTO (%) (N)	2% (1)	11.4%(5)	
Glomerulopatía (%) (N)	(0)	11.4%(5)	
N. VBK (%) (N)	(0)	2.3%(1)	

- En la **Tabla 4**, se presenta las correlaciones entre los parámetros ultrasonográficos (IRR, PSI, largo y ancho) y varias variables clínicas y de laboratorio.
- En relación a la edad, existe una correlación negativa moderada entre la edad y el IRR ($r= -0.26$, $p=0.01$), PSI ($r= -0.27$, $p=0.007$), y el ancho ($r= -0.29$, $p=0.004$). Esto sugiere que a medida que la edad aumenta, estos parámetros ultrasonográficos tienden a disminuir.

- En cuanto a la Presión Arterial Sistólica (PAS) y Diastólica (PAD): no se observan correlaciones significativas entre la PAS, PAD y los parámetros ultrasonográficos. Los valores de r son cercanos a cero, indicando una débil asociación.
- Respecto a la Creatinina Sérica (CrS): no hay correlaciones significativas entre la creatinina sérica y los parámetros ultrasonográficos. Los valores de r son bajos, sugiriendo una débil asociación.
- En referencia al Índice de Proteinuria/Creatinina (IPC): la correlación entre el IPC y el ancho del injerto es debilmente negativa ($r= -0.17$, $p=0.08$), indicando que a medida que el IPC aumenta, el ancho tiende a disminuir. Sin embargo, la significancia estadística es baja.
- El tiempo de evolución de trasplante renal (Tiempo de TR): existe una correlación negativa moderada entre el tiempo de trasplante renal y el largo ($r= -0.32$, $p=0.002$) y el ancho ($r= -0.28$, $p=0.005$). Esto sugiere que a medida que aumenta el tiempo desde el trasplante renal, el largo y el ancho del injerto tienden a disminuir.

Tabla 4. Correlación entre los parámetros ultrasonográficos con las características clínicas y laboratorio

Variables	IRR		PSI		Largo		Ancho	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Edad	-0.26	0.01	-0.27	0.007	-0.11	0.27	-0.29	0.004
TAS	0.009	0.92	-0.07	0.47	0.18	0.07	0.05	0.60
TAD	-0.17	0.09	-0.03	0.74	0.01	0.89	-0.26	0.80
CrS	0.10	0.33	-0.04	0.70	-0.25	0.01	-0.17	0.08
IPC	0.009	0.93	-0.14	0.15	-0.85	0.41	-0.17	0.08
Tiempo de TR	0.03	0.71	-0.32	0.002	-0.02	0.79	-0.28	0.005

- En la **Tabla 5**, se presenta las correlaciones entre los parámetros ultrasonográficos (IRR, PSI, largo y ancho) y el género, así como el tipo de trasplante renal (TRDC: Trasplante renal de donante cadavérico y TRDV: Trasplante renal de donante vivo)
- En relación al género: no se observan diferencias significativas entre los géneros (femenino y masculino) y los parámetros ultrasonográficos
- Tipo de Trasplante Renal: no se encontraron diferencias significativas entre los tipos de trasplante renal (TRDC y TRDV) y los parámetros ultrasonográficos.

Tabla 5. Correlación entre los parámetros ultrasonográficos con el género y tipo de trasplante renal

	TRDC	TRDV	p	Femenino	Masculino	p
IRR	0.70 ± 0.08	0.70 ± 0.06	0.62	0.71 ± 0.07	0.69 ± 0.06	0.32
PSI	1.24 ± 0.13	1.23 ± 0.15	0.87	1.25±0.14	1.22±0.14	0.28
Largo	10.7 ± 0.85	10.7 ± 0.91	0.90	10.7±0.92	10.6±0.85	0.57
Ancho	13.3 ± 1.75	13.2 ± 1.78	0.92	13.4±1.7	13±1.81	0.23

Trasplante renal de donante cadavérico (TRDC), Trasplante de donante vivo (TRDV)

- La **Tabla 6**, muestra las correlaciones entre los hallazgos histológicos y el índice de resistencia renal (IRR).
- Destaca que existe una correlación positiva fuerte y significativa entre la ptc y el IRR ($r=0.60$, $p=0.001$). Indicando que a medida que la capilaritis peritubular aumenta, el IRR tiende a aumentar de manera considerable. De igual manera se observó una correlación positiva fuerte, entre la glomerulitis con el IRR ($r=0.51$, $p=0.001$). Sugiriendo que a medida que la glomerulitis aumenta, el IRR también tiende a incrementarse.
- Además se encontró correlaciones positivas moderadas y significativas entre el IRR y la tubulitis, inflamación intersticial, arteritis de la íntima

- Otros hallazgos como la fibrosis intersticial, la atrofia tubular y la glomeruloesclerosis, no muestran correlaciones con el IRR.

Tabla 6. Correlación entre los hallazgos histológicos y las medidas de índice de resistencia

IRR		
Hallazgos histológicos	Valor <i>r</i>	Valor <i>p</i>
Tubulitis (t)	0.19	0.06
Inflamación intersticial (i)	0.30	0.003
Arteritis de la íntima (v)	0.35	0.001
Capilaritis peritubular (ptc)	0.60	0.001
Glomerulitis (g)	0.51	0.001
Expansión de la matriz mesangial (mm)	0.20	0.04
(Engrosamiento de la fibroíntima arterial) cv	0.20	0.04
Glomerulopatía del TR (cg)	0.21	0.03
Fibrosis intersticial (ci)	0.15	0.13
Atrofia tubular (ct)	0.13	0.18
Hialinosis arteriolar (ah)	0.24	0.01
Glomeruloesclerosis	0.08	0.43

El **Gráfico 1**, ilustra que el IRR fue notablemente mayor en los casos de rechazo crónico del injerto en comparación con aquellos sin rechazo (media de 0.74 ± 0.07 frente a 0.67 ± 0.05 , respectivamente; $p=<0.001$). Además, se observó un aumento significativo en el IRR en los casos de rechazo agudo del injerto en comparación con los casos sin rechazo del injerto ($p=< 0.001$). Estos hallazgos destacan la asociación clara entre la resistencia renal medida por el IRR y la presencia de rechazo tanto crónico como agudo del injerto renal.

En el **Gráfico 2**, destaca que el Índice de Tamaño del Parénquima (PSI) mostró similitud en los casos de rechazo agudo, sin rechazo y en rechazo crónico, sin

encontrar diferencias significativas ($p=0.97$). Este resultado sugiere que, a diferencia del IRR el PSI no exhibió variaciones notables entre los diferentes estados de rechazo del injerto renal, manteniéndose similar en dichas condiciones.

Gráfico 1. Asociación entre rechazo del injerto renal y el IRR

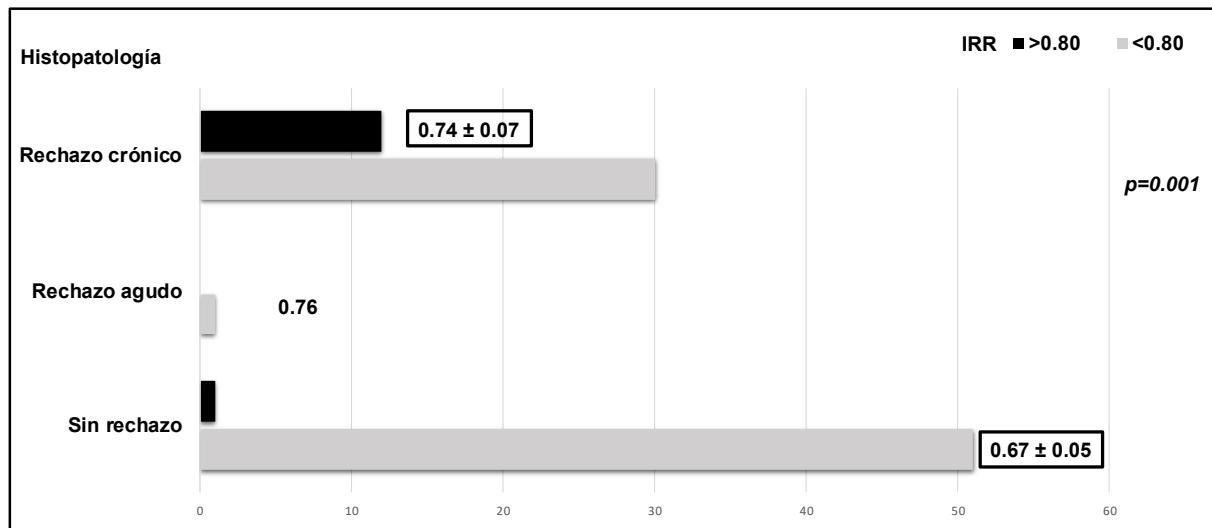
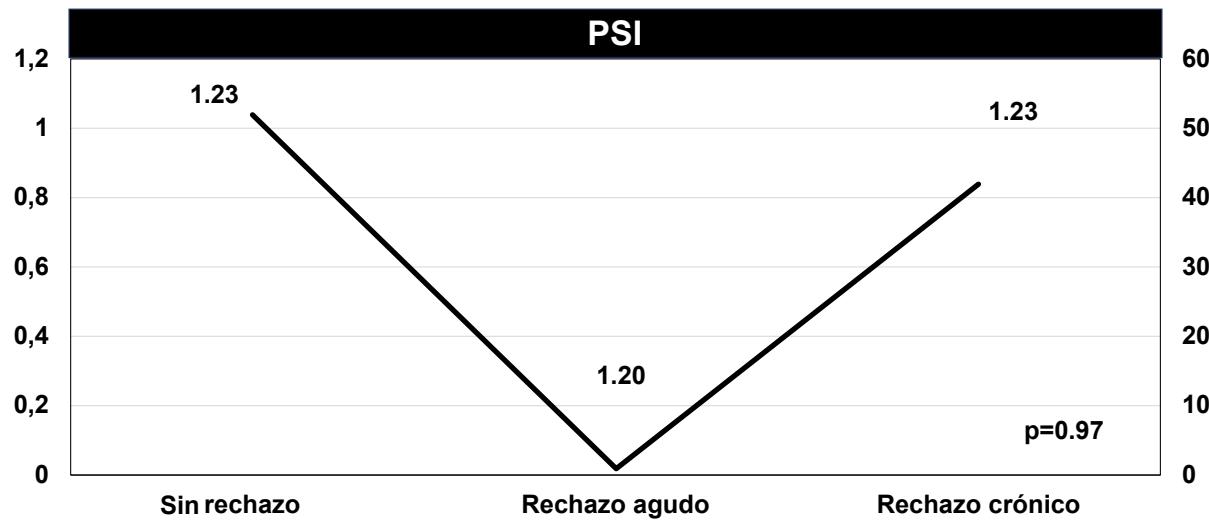


Gráfico 2. Asociación entre rechazo del injerto renal y el PSI



12.Discusión:

Este estudio proporciona una perspectiva esclarecedora sobre la utilidad del índice de resistencia renal como un indicador relevante en la evaluación de la función de injertos renales, especialmente en el contexto de rechazo crónico. Los resultados muestran una correlación estadísticamente significativa entre un IRR elevado y la presencia de rechazo crónico del injerto. Estos datos concuerdan con los primeros estudios de IRR en riñones trasplantados (17,21) donde se encontró una correlación positiva con el rechazo agudo.

A pesar de que estudios más recientes han sugerido una correlación limitada entre el IRR y el rechazo agudo, no siendo así con la NTA que fisiopatológicamente se podría explicar el aumento del IR secundaria a una vasoconstricción (22). Este estudio contradice esa tendencia al identificar una fuerte asociación entre un IRR elevado y tanto el rechazo crónico como el agudo. Esta observación resalta la necesidad de considerar las diversas etapas del rechazo y abordar la variabilidad en la interpretación del IRR en distintos contextos clínicos.

Sin embargo, es importante señalar que este estudio no permite diferenciar entre los tipos específicos de rechazo. Aunque la correlación positiva entre el IRR y ambas formas de rechazo es evidente, la capacidad para distinguir entre rechazo crónico y agudo puede limitarse. Esto destaca una limitación potencial en la capacidad del IRR para proporcionar información detallada sobre los diferentes subtipos de rechazo, lo cual puede requerir enfoques complementarios para una caracterización más precisa de la condición del injerto renal.

En relación al índice de parénquima renal, este estudio revela que no se observaron diferencias significativas entre las diversas patologías evaluadas. Este hallazgo contrasta con los resultados obtenidos por A.A. Rigler et al., quienes identificaron un PSI menor asociado a cambios histológicos crónicos y un incremento en la necrosis tubular aguda (NTA). Este fenómeno podría explicarse por el agrandamiento del parénquima debido a la acumulación de líquido intracelular e intratubular, junto con un aumento del tamaño

relativo del parénquima más pronunciado en la NTA. En contraste, en casos de rechazo agudo se caracteriza por inflamación intersticial, vasodilatación y, de manera secundaria, un aumento del tamaño del parénquima.(22). Estos resultados sugieren que el PSI puede no ser un parámetro útil en las mediciones realizadas en pacientes trasplantados, ya que no logra discriminar de manera significativa entre las diferentes patologías estudiadas. Es esencial considerar estos hallazgos al evaluar la idoneidad del PSI como indicador confiable en el contexto específico de pacientes con trasplantes renales.

Los resultados de este estudio revelan una correlación positiva significativa entre la glomerulitis y la capilaritis peritubular con un IRR elevado. Es notable mencionar que un estudio previo realizado en 2013 solo había identificado una relación con la glomerulitis (17). Este hallazgo resalta la importancia clínica del IRR, sugiriendo que su consideración no debe ser subestimada en la práctica clínica, debido a que puede ofrecer información valiosa sobre la función de los injertos renales, especialmente en el contexto de la glomerulitis y la capilaritis peritubular.

13. Conclusiones:

- Este estudio evidenció que un IRR estaba aumentado en los casos de rechazo crónico del injerto, de igual manera en la glomerulitis y capilaritis peritubular, aportando información a través de un método no invasivo, que no debe ser subestimado su aplicación en la práctica clínica.
- Con respecto al PSI no se observaron diferencias significativas entre las distintas patologías estudiadas.

14. Referencias bibliográficas:

1. Csaba P. Kovesdy. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements* (2022) 12,7–11.
2. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395:709–733.
3. Foreman K.J., Marquez N., Dolgert A., et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392:2052–2090.
4. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2020.
5. Priscila Villalvazo, Sol Carriazo, Catalina Martin-Cleary, Alberto Ortiz. Aguas calientes: one of the hottest chronic kidney disease (CKD) hotspots in Mexico and a CKD of unknown aetiology mystery to be solved. *Clinical Kidney Journal*, Volume 14, Issue 11, November 2021, Pages 2285–2294.
6. Sundaram Hariharan, Ajay K. Israni, and Gabriel Danovitch. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2021; 385:729-743.
7. Boletín estadístico - informativo del centro nacional de trasplantes (BEI-CENATRA) Vol 5, No. 2, Período: Enero - Diciembre, 2020
8. Granata A, Di Nicolò P, Scarfia VR, et al. Renal transplantation parenchymal complications: what Doppler ultrasound can and cannot do. *J Ultrasound*. 2015 Jun;18(2):109-116.

9. Qiang Zhou, Yanjie Yu, Wenhan Qin, et al. Current Status of Ultrasound in Acute Rejection After Renal Transplantation: A Review with a Focus on Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ann Transplant* 2021; 26: e929729.
10. Ojo AO, Morales JM, González-Molina M, Steffick DE, Luan FL; Scientific Registry of Transplant Recipients and; Spanish Chronic Allograft Study Group. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):213-20.
11. Jeong-Hoon Lim, Byung Ha Chung, Sang-Ho Lee el al. Omics-based biomarkers for diagnosis and prediction of kidney allograft rejection. *Korean J Intern Med* 2022; 37:520-533.
12. Lubetzky, Michelle L.; Salinas, Thalía; Schwartz, Joseph E. Urinary Cell mRNA Profiles Predictive of Human Kidney Allograft Status. *CJASN* 16(10): p1565-1577, October 2021.
13. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis* 2005 Oct;46: 603-609.
14. Granata A, Clementi S, Londrino F, Renal transplant vascular complications: The role of Doppler ultrasound: *J Ultrasound*, 2015; 18(2); 101-7.
15. Korda D, Deak PA, Kozma V, Role of contrast-enhanced ultrasound in the follow-up of kidney transplant patients: *Transplant Proc*, 2016; 48(7); 2544-47.
16. Rohit K Singla, Matthew Kadatz, Robert Rohling, Christopher Nguan. Kidney Ultrasound for Nephrologists: A Review. *Kidney Med*. 2022 Apr 7;4(6):100464.

- 17.Naesens M, Heylen L, Lerut E, Claes K, De Wever L, Claus F, et al. Intrarenal resistive index after renal transplantation. *N Engl J Med.* 2013; 369:1797-806.
- 18.Barba, J., Rioja, J., Robles, JE et al. Immediate renal Doppler ultrasonography findings (<24 h) and its association with graft survival. *World J Urol* 29, 547-553 (2011).
- 19.Cano H, Castaneda DA, Patino N, Resistance index measured by Doppler ultrasound as a predictor of graft function after kidney transplantation: *Transplant Proc*, 2014; 46(9); 2972-74.
- 20.R. Cobenñas, J. Hernández Pinzón, C. Mercapide, et al. Usefulness of the creatinine clearance-resistance index ratio of renal Doppler ultrasound as a predictor of acute rejection in transplanted kidneys. *Rev Argent Radiol.* 2016;80(2):83-91.
- 21.Radermacher J, Mengel M, Ellis S, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 2003 ;349: 115-124.
- 22.A.A. Rigler, A Vizjak, D.Ferluga, A. Kandusa J, Buturović-Ponikvara. Ultrasonography Parameters and Histopathology Findings in Transplanted Kidney. *Transplantation Proceedings*, 45, 1630–1634 (2013).
- 23.Sook Sam Leong, Jeannie Hsiu Ding Wong, Mohammad Nazri Md Shah. Shear wave elastography accurately detects chronic changes in renal histopathology. *Nephrology*. 2021; 26:38–45
- 24.Arash Soudmand, Funda Ulu Ozturk, Nihal Uslu, et al. Efficacy of the Sonoelastography Method for Diagnosis of Fibrosis in Renal Transplant Patients. *Exp Clin Transplant*. 2022 May;20(5):472-479.

25. Harsh Singh, Om Biju Panta, Umesh Khanal, et.al. Renal Cortical Elastography: Normal Values and Variations. Journal of Medical Ultrasound. Volume 25, Issue 4, 2017, Pages 215-220.