



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**Aplicación de la técnica de Elastografía por Ultrasonido  
(ARFI) en injerto renal en el diagnóstico de fibrosis y  
pérdida de la función renal.**

TESIS

Para obtener el grado de

**Especialista en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica**

**Dr. José David Dosal Bañuelos**



CIUDAD DE MÉXICO

2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

---

Director de enseñanza

**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**

---

Tutor de curso de Especialidad

Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

**Dr. Jorge Vázquez Lamadrid**

---

Asesor de Tesis

**Dra. Mariana Diaz Zamudio**

# **CONTENIDO**

**Marco Teórico**

**Pregunta de investigación**

**Objetivo**

**Hipótesis**

**Material y métodos**

**Pacientes**

**Elastografía**

**Estudios de laboratorio**

**Biopsia percutánea**

**Análisis**

**Resultados**

**Conclusión**

**Bibliografía**

## **Marco teórico**

### *Introducción*

El rechazo crónico es actualmente la causa más frecuente de insuficiencia renal en el paciente trasplantado. El rechazo crónico clínicamente presenta, disfunción crónica del injerto, que se caracteriza por una pérdida lenta de la función, a menudo en combinación con proteinuria e hipertensión. La histopatología no es específica en la mayoría de los casos, pero la glomerulopatía y capilares multicapa peritubulares son muy característicos. Varios factores de riesgo han sido identificados, como la edad joven del receptor, raza negra, presensibilización, histoincompatibilidad, episodios de rechazo agudo, episodios de rechazo especialmente vasculares y episodios de rechazo tardío. El rechazo crónico se desarrolla en los injertos por sufrir daño intermitente o persistente de respuesta celular y humoral resultante del reconocimiento indirecto de los aloantígenos. Factores de progresión como la edad avanzada del donante, disfunción renal, hipertensión, proteinuria, hiperlipidemia y el tabaquismo aceleran el deterioro de la función renal. A nivel de los tejidos, la senescencia es condicionada por isquemia/reperfusión (IR) y puede contribuir al desarrollo de nefropatía crónica del aloinjerto (NCA). La opción más eficaz para prevenir el fracaso renal del rechazo crónico es evitar la lesión del injerto tanto del

mecanismo inmune y no inmune, con inmunosupresión de mantenimiento no nefrotóxica **(1)**.

Con el tiempo, los resultados a corto y largo plazo en el riñón trasplantado han mejorado **(2)**, pero a pesar de estas mejoras una parte sustancial de los injertos desarrollan rechazo progresivo y disfunción en una década, incluso con el uso de fármacos inmunosupresores en dosis suficientes para prevenir el rechazo agudo **(3)**. La disminución de la función se asocia con la hipertensión arterial y aumento en la orina de proteínas, elementos del síndrome clínico llamado disfunción crónica del injerto. La biopsia del injerto renal de estos pacientes muestra engrosamiento fibrointimal de las arterias, fibrosis intersticial y atrofia tubular, lesiones características de la nefropatía crónica del aloinjerto (NCA). NCA puede ser el resultado de la nefrotoxicidad crónica de los inhibidores de la calcineurina, rechazo crónico, recurrencia o glomerulonefritis de novo, y una variedad de otras entidades como la estenosis de la arteria renal, nefroesclerosis o nefropatía por virus BK. El término "crónico" ha sido objeto de debate, ya que tiene que ver con el tiempo, histopatología, y el mecanismo de la lesión. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con rechazo crónico los tres términos son aplicables. Aunque las biopsias del injerto son útiles para diferenciar las condiciones subyacentes, la nefrotoxicidad crónica por inhibidores de la calcineurina sigue siendo difícil de diferenciar del rechazo crónico, especialmente desde que ambas condiciones a menudo coexisten en la misma muestra. Engrosamiento fibrointimal de novo de las arterias, glomerulopatía del trasplante, capilaropatía y la ausencia de otras causas de NCA puede favorecer el

diagnóstico histológico del rechazo crónico. Factores de riesgo inmunológicos están infrutilizadas como herramienta para el diagnóstico verdadero de rechazo crónico. Deben distinguirse los factores no inmunológicos que simplemente actúan como la progresión de los factores responsables de la pérdida acelerada de la función renal en la presencia de rechazo crónico. **(1)**

### *Características clínicas e histopatológicas:*

La disfunción crónica del trasplante es consecuencia del rechazo crónico que se caracteriza por una relativamente lenta, variable progresión del deterioro de la función renal después de los primeros 3 meses posteriores al trasplante. La función renal disminuida se encuentra a menudo en combinación con la proteinuria y la agravación de la hipertensión o de novo. El análisis de regresión lineal del recíproco de la concentración de creatinina sérica a lo largo del tiempo muestra pérdida progresiva de la función en más del 80% de los pacientes con prueba histológica de NCA. Del 20% al 28% de los pacientes con NCA tienen más de 0,5 g proteinuria/24horas en comparación con el 6% al 8% de los pacientes que no tienen esta condición. El valor diagnóstico de la hipertensión después del trasplante es muy limitado debido a su alta prevalencia. **(1)**.

La histopatología de rechazo crónico se caracteriza por la NCA (engrosamiento intimal fibroso de las arterias, gloméruloesclerosis, fibrosis intersticial y atrofia tubular). NCA es el

resultado del daño acumulativo al riñón y es común a los 10 años después del trasplante estando presente en más del 50% de los pacientes. En el antecedente de riñones con NCA y rechazo crónico muestran con frecuencia vasculopatía del trasplante o glomerulopatía. La vasculopatía del trasplante se caracteriza por engrosamiento fibrointimal de las arterias, rotura en la capa elástica y la infiltración de la pared del vaso con células inflamatorias. El engrosamiento de la íntima se piensa que es el resultado de la migración de fibroblastos, seguido de la proliferación local y el depósito de proteínas de la matriz extracelular. Originalmente se pensó que los fibromioblastos de la íntima eran derivados de las células musculares de la media de los vasos afectados o de la media adyacente, pero se han presentado pruebas de que estas células son de origen del receptor y se derivan a partir de células precursoras circulantes. No sólo las grandes arterias se ven afectadas, también los pequeños capilares peritubulares pueden mostrar capas de la membrana basal como marcador de capilaropatía del trasplante. Aunque esta lesión no es específica, más de siete capas de la membrana basal parecen específicas para el rechazo crónico y se encuentra en 38% de las muestras de NCA. Por último, las lesiones glomerulares en biopsias de trasplante son variables e incluyen el plegamiento y colapso del racimo de vasos sanguíneos glomerulares, hipertrofia glomerular, expansión de la matriz mesangial y gloméruloesclerosis focal. La glomerulopatía del trasplante es una lesión caracterizada por agrandamiento de los glomérulos, edema de las células endoteliales y células mesangiales, mesangiólisis, infiltración de los glomérulos con células mononucleares, expansión de la matriz mesangial y la división de la membrana basal glomerular (**MBG**), con depósitos subendoteliales de electrones de material lucente. La glomerulopatía recurrente del trasplante puede ser discriminada de la glomerulonefritis

membranoproliferativa de novo (**GNMP**) utilizando microcopia electrónica o inmunofluorescencia. En la glomerulopatía del trasplante los depósitos son electrón-lucente y en la GNMP los depósitos son electrón-densos. Además, pacientes con glomerulopatía del trasplante muestran IgM con una intensidad mayor que C3, mientras que los pacientes con GNMP mostraron una mayor intensidad de C3. La presencia de glomerulopatía del trasplante en una biopsia renal se asocia con pérdida acelerada del injerto. **(1)**

Desde 1991, se han realizado reuniones en Banff, Canadá, para estandarizar las interpretaciones de la patología del trasplante renal y la presentación de informes, para establecer objetivos y puntos finales reproducibles para los ensayos clínicos de nuevos agentes contra el rechazo y para guiar la terapia. Aunque el esquema de Banff se ha centrado principalmente en la clasificación del rechazo agudo basado en la lectura rutinaria de la microscopía óptica, las versiones más recientes del esquema trata con nefropatía crónica del injerto, reconociendo que los cambios tubulointersticiales se muestrean con mayor precisión y parecen tener importancia pronóstica. El daño temprano es en los primeros meses después del trasplante y se produce predominantemente en la zona tubulointersticial, la acumulación de este daño con la lesión de los episodios de rechazo en combinación con la irreversibilidad de estos insultos determina el resultado. **(1)**

La clasificación de gravedad del rechazo crónico se centró inicialmente en la fibrosis intersticial y atrofia tubular pero recientemente también en glomerulopatía crónica y cambios vasculares. **(4)**

Tabla 1. Banff 97. Categorías de diagnóstico de la biopsia del injerto renal '09 actualización	
<b>1.</b>	<b>Normal</b>
<b>1.</b>	<p><b>Cambios mediados por anticuerpos (puede coincidir con categorías 3,4,5 y 6)</b> Se basa en la demostración de anticuerpos antidonante circulantes, C4d y patología del injerto</p> <p><b>a) Depósitos de C4d sin evidencia morfológica de rechazo agudo activo</b> C4d, presencia de anticuerpos antidonante circulantes, ausencia de signos de rechazo agudo o crónico celular o humoral (p. ej, g0, cg0, ptc0), no laminación ptc (&lt;5 láminas en microscopio electrónico), no NTA like con mínima inflamación. Casos con cambios borderline simultáneos se consideran indeterminados</p> <p><b>b) Rechazo agudo mediado por anticuerpos</b> C4d, presencia de anticuerpos antidonante circulantes y evidencia morfológica de daño tisular agudo, como (tipo/grado):</p> <p>I. NTA like, mínima inflamación</p> <p>II. Inflamación de capilares peritubulares y/o glomerulares (ptc/g &gt;0) y/o trombosis</p> <p>III. Arterial, v3</p> <p><b>c) Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos</b> C4d, presencia de anticuerpos antidonante circulantes y evidencia morfológica de daño tisular crónico, tales como dobles contornos en capilares glomerulares y/o multilaminación de membrana basal de capilares peritubulares y/o fibrosis intersticial/atrofia tubular y/o engrosamiento fibrointimal en arterias</p>
<b>1.</b>	<b>Cambios borderline “sospecha” de rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2,5 y 6).</b> Esa categoría se usa cuando no hay arteritis intimal, pero si hay focos de tubulitis (t1, t2 o t3) con leve infiltración intersticial (i0 o i1) o infiltración intersticial (i2, i3) con leve tubulitis (t1)
<b>1.</b>	<p><b>Rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 3 y 6)</b></p> <p><b>a) Rechazo agudo mediado por células T (tipo/grado)</b></p> <p>IA. Casos de inflamación intersticial significativa (&gt;25% del parénquima afectado, i2 o i3) y focos de moderada tubulitis (t2)</p> <p>IB. Casos con inflamación intersticial significativa (&gt;25% del parénquima afectado, i2 o i3) y focos de tubulitis grave (t3)</p> <p>IIA. Casos de arteritis intimal leve-moderada (v1)</p> <p>IIB. Casos con arteritis intimal grave que afecta a &gt;25% del área luminal (v2)</p> <p>III. Casos con arteritis “transmural” y/o cambios fibrinoides arteriales y necrosis de células de capa media muscular con infiltrado inflamatorio linfocítico acompañante (v3)</p> <p><b>b) Rechazo crónico activo mediado por células T</b> “Vasculopatía crónica del injerto” (fibrosis de la íntima arterial con infiltrado inflamatorio mononuclear en la fibrosis, formación de neointima)</p>
<b>1.</b>	<p><b>Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de ninguna etiología específica</b> (puede incluir esclerosis vascular y glomerular no específicas, pero la gravedad se gradúa por los hallazgos túbulo-intersticiales)</p> <p>Grado</p> <p>I. Fibrosis intersticial leve y atrofia tubular (&lt;25% del área cortical)</p> <p>II. Fibrosis intersticial moderada y atrofia tubular (26-50% del área cortical)</p> <p>III. Fibrosis intersticial grave y atrofia tubular (&gt;50% del área cortical)</p>
<b>1.</b>	<b>Otros:</b> Cambios no considerados secundarios a rechazo agudo y/o crónico (pueden incluir lesiones aisladas g, cg, o cv y coincidir con categorías 2, 3, 4 y 5)

La última clasificación de Banff (**Tabla 1**) ha eliminado el término NCA, utilizando en su lugar una descripción histológica basada en la fibrosis intersticial y atrofia tubular (IF/TA). Este es un paso importante en la disección de las diferentes etiologías que conducen a un cuadro histológico final similar y a la disfunción crónica. Es necesario reforzar el proceso

diagnóstico y añadir elementos etiopatogénicos en cualquier caso de disfunción crónica, especialmente en el diagnóstico de la vasculopatía del trasplante y la glomerulopatía del mismo, reservando el término IF/TA para el caso de daño crónico del injerto que es inespecífico y sin un claro factor contribuyente o una etiología concreta.

La NCA no puede reemplazar al término “rechazo crónico”, que implica que la patología tiene una etiología inmune. El término “disfunción crónica del injerto” tiene también sus limitaciones, dado que el cambio histopatológico a menudo antecede cualquier deterioro en la función. La clasificación de Banff revisada reconoce actualmente la entidad rechazo crónico mediado por anticuerpos, además de la IF/TA, extendiendo las lesiones patológicas y la fisiopatología que se esconden tras estas situaciones de NCA. (5)

*Factores de riesgo para rechazo crónico (1) (Tabla 2)*

<b>Tabla 2. Riesgo y factores de progresión para rechazo crónico</b>	
Factores de riesgo	Factores de progresión
Receptor joven	Donador cadavérico
Sensibilización pre trasplante	Edad avanzada del donador
Sensibilización post trasplante	Receptor fumador
Histoincompatibilidad	Insuficiencia renal
Incumplimiento de terapia	Proteinuria
Rechazo vascular agudo	Hipertensión
Rechazo agudo tardío	Hiperlipidemia
	Drogas nefrotóxicas

## *Fisiopatología del rechazo crónico*

La mayoría de los factores de riesgo identificados están relacionados con el estado de activación del sistema inmune y por lo tanto del reconocimiento de antígenos extraños del injerto por parte del receptor. La expresión de la alorrespuesta es un equilibrio entre la inmunogenicidad del injerto, la capacidad de respuesta del receptor, y el nivel de inmunosupresión. El reconocimiento de los antígenos del injerto puede evocar una respuesta inmune del receptor que resulta en el rechazo del injerto. Sin embargo, el grado de histoincompatibilidad entre el donante y el receptor determina la inmunogenicidad de los injertos, los injertos con emparejamiento erróneo de HLA les va peor en comparación con los injertos con emparejamiento correcto. Las células T pueden reconocer los antígenos HLA externos ya sea a través de la vía directa o vías indirectas. En la ruta directa los antígenos derivados del donante son presentados a las células presentadoras de antígenos y estas a las células T del receptor. Esto se traduce principalmente en la activación de las células CD8 + T y por lo tanto las funciones efectoras de células T. Alternativamente, la presentación indirecta está mediada por la absorción de los antígenos del donante, infiltrando las células presentadoras de antígeno del receptor. La presentación indirecta resulta de la activación de la respuesta de las células B y por lo tanto de la producción de aloanticuerpos. La presentación indirecta de antígenos sugiere que juega un papel importante en la inducción de rechazo crónico. (1)

## *Prevención*

Debido a la falta de un tratamiento eficaz, el esfuerzo se debe de hacer en la prevención del rechazo crónico. Las medidas están dirigidas a los factores de riesgo de rechazo crónico, incluyendo sensibilización, histoincompatibilidad, episodios de rechazo agudo y la inmunosupresión insuficiente. La asignación de las estrategias debe tener como objetivo principal los trasplantes HLA emparejados ya que tienen una supervivencia superior establecida en comparación con los injertos sin emparejamiento de HLA. En el caso de desajustes, el acoplamiento funcional debe apuntar a la selección de los donantes con moléculas de HLA no estimuladas para el sistema inmune celular y humoral del receptor. De esta manera, la sensibilización para un trasplante se podría prevenir y facilitar futuros trasplantes en el caso de pérdida del injerto. Además de la inmunosupresión óptima, la prevención de la falla prematura del injerto requiere un abordaje multifactorial con el objetivo de llevar control estricto de la presión arterial, proteinuria, lípidos, glucosa, peso y tabaquismo. **(1)**

## *Monitorización*

Protocolo de biopsias y monitorización inmune tanto de la respuesta celular y humoral son herramientas potenciales para detectar actividad de rechazo subclínico más allá de la fase temprana después del trasplante. Protocolo de biopsias y tratamiento de episodios de rechazo agudo subclínico con corticoesteroides puede conducir a un mejor resultado. El perfil de la expresión génica de las biopsias de rechazo agudo mostró un aumento en la

expresión de las inmunoglobulinas, soportando así un papel para los anticuerpos en la patogénesis del rechazo agudo y crónico. **(1)**

### *Biopsia del injerto*

El examen histológico de la biopsia renal sigue constituyendo al día de hoy la excelencia para la identificación de la patología del injerto y su utilidad se refleja en que más del 70% de las indicaciones de biopsias en pacientes trasplantados renales en nuestro país se realizan por motivos diagnósticos. Su principal valor reside en la posibilidad de diferenciar de forma detallada la presencia de lesiones sugerentes de rechazo agudo, nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina o lesiones de tipo crónico, así como diagnosticar entidades no sospechadas clínicamente, como las glomerulopatías de novo, la recidiva de enfermedad recurrente o la nefropatía asociada a poliomavirus tipo BK. En este sentido, la introducción en los últimos años de los criterios de Banff y sus respectivas actualizaciones ha permitido disponer de una herramienta reproducible, con una elevada correlación clínico-patológica e internacionalmente aceptada para la descripción de las lesiones agudas y crónicas de los distintos compartimentos renales. Además, la incorporación reciente de nuevas técnicas histológicas y de marcadores, como la detección del C4d y de los anticuerpos donante específicos, han aumentado la capacidad diagnóstica y pronóstica de la biopsia renal, ofreciendo a los patólogos la posibilidad de realizar diagnósticos cada vez más precisos. En relación a las biopsias de protocolo, estudios recientes han podido establecer la historia natural de las lesiones que afectan al injerto renal, así como el impacto de cada una de ellas en el pronóstico del trasplante. Gracias al uso de biopsias

seriadas se sabe que la prevalencia de infiltrados intersticiales y tubulitis en injertos estables, el denominado rechazo subclínico (RSC), es máxima durante los primeros meses de evolución post-trasplante para luego decaer progresivamente (a pesar de que en algunos pacientes el RSC puede persistir más allá del año). La presencia de estas lesiones agudas, hasta en los casos de mínima inflamación, se asocia constantemente con la aparición de lesiones de tipo crónico como fibrosis intersticial y la atrofia tubular (FI/AT) y con una reducción de la supervivencia del injerto a largo plazo, tal y como se ha observado recientemente en pacientes con lesiones de RSC a la segunda semana de trasplante seguidos durante 10 años. Por su parte, y una vez establecida, la FI/AT progresa rápidamente durante los primeros meses y a pesar de ser clínicamente silente al inicio también se relaciona con una peor función renal y con la pérdida del injerto a largo plazo incluso cuando se detecta precozmente a los 6 meses del trasplante. De hecho, el valor predictivo de la FI/AT es independiente de otros marcadores clásicos como la creatinina sérica, la proteinuria o el rechazo agudo. En este contexto, últimamente ha aumentado el interés por la detección de patrones de lesión en las biopsias que ayudarían a predecir mejor y de forma más temprana la evolución del trasplante que la valoración de las mismas por separado. Se ha demostrado que la combinación de FI/AT y daño vascular se asocia significativamente a una peor supervivencia del injerto a 10 años que la presencia única de FI/AT y resultados parecidos se han observado a 5 años en pacientes con lesiones de FI/AT y glomerulopatía del trasplante. Además, la combinación de lesiones agudas y crónicas también predice peores resultados a largo plazo, de modo que la FI/AT presenta un especial peor pronóstico cuando se asocia de forma concomitante a la presencia de RSC. De hecho, ciertos patrones de lesiones hallados en biopsias de protocolo en los

primeros 6 meses de trasplante, como la presencia de FI/AT más vasculopatía del trasplante o FI/AT y RSC, han demostrado una sensibilidad y una especificidad en la predicción de la viabilidad del injerto a 7 años no inferior a la de marcadores clásicos como el rechazo agudo o la función renal. **(6)**

De especial interés es conocer también que las biopsias de protocolo podrían tener un papel importante en la mejoría del pronóstico del injerto. Existen dos publicaciones al respecto que, a pesar de ser metodológicamente limitadas, así lo demuestran. La primera fue un estudio en el que se realizaron biopsias de protocolo en los meses 1, 2, 3, 6 y 12 del trasplante. En este trabajo, Rush y cols., observaron que la detección y el tratamiento precoz del RSC con bolus de corticoides resultaba en una menor progresión de las lesiones a los 6 meses y una mejor función renal a los 2 años frente al grupo control. En el segundo estudio, Buehrig y cols., reportaron que la detección precoz de la nefropatía por el virus del poliovirus mediante biopsias de protocolo en el primer año de trasplante permitió modificar la inmunosupresión en fases iniciales de la enfermedad. A los 6 meses, la supervivencia y la funcionalidad de los injertos en estos pacientes fueron significativamente superiores a la de aquellos pacientes en los que se detectó la enfermedad de forma tardía mediante una biopsia diagnóstica por deterioro de la función renal. En conclusión, la biopsia no sólo constituye la mejor alternativa para la evaluación diagnóstica de las lesiones de un injerto renal, sino que también es una buena herramienta para la evaluación pronóstica y de viabilidad de dicho injerto. Gracias a las evidencias disponibles se ha planteado que las biopsias de protocolo podrían considerarse como un marcador subrogado de la supervivencia del injerto y actualmente varios grupos

de investigadores están centrando sus esfuerzos en hallar distintos patrones de lesión, así como nuevos parámetros cuantitativos para valorar estas biopsias, que mejorarían su valor predictivo. **(6)**

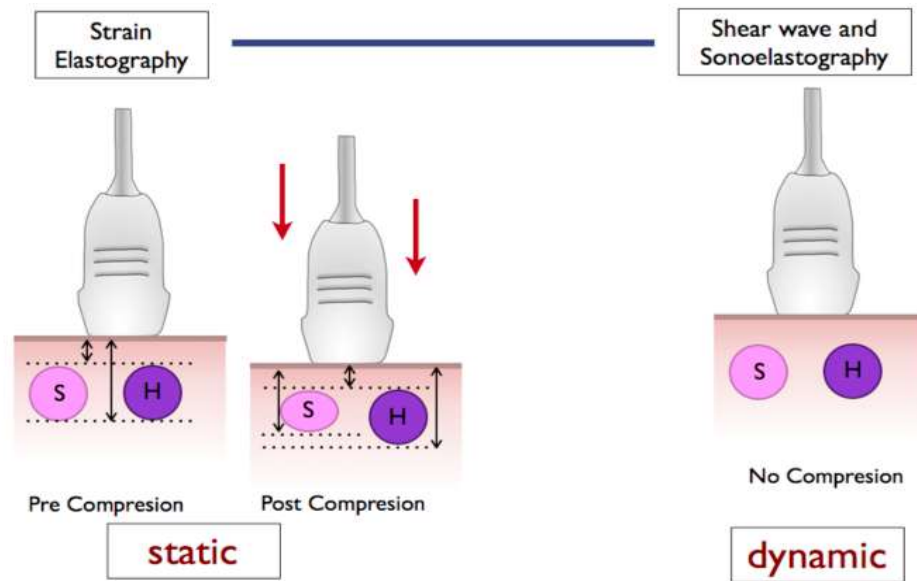
Repetir biopsias requiere mucho tiempo son costosas e implica algún riesgo de complicación. **(7)**

### *Ultrasonido y elastografía*

El ultrasonido juega un papel importante en el desarrollo de métodos no invasivos para la valoración de diversas estructuras anatómicas. La elastografía es un método de imagen en el cual se caracteriza la rigidez o la deformación de los tejidos blandos. La elastografía ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) de ultrasonido produce, automáticamente, un pulso acústico que genera ondas de corte y se propaga dentro del tejido. Este es un nuevo método para la valoración de fibrosis hepática, nódulos de la glándula tiroides, nódulos mamarios, tumores hepáticos y renales, para la caracterización de placas ateroscleróticas, así como para monitorizar los resultados de ablación por radiofrecuencia. En éste método el ultrasonido se utiliza para aplicar una fuerza de radiación localizada en volúmenes pequeños de tejido (2 mm<sup>3</sup>), por tiempo breve (menos de 1 m/s) y se registra el desplazamiento resultante del tejido. El principio de la elastografía ARFI es que la compresión del tejido examinado induce una tensión menor en tejidos rígidos que en los suaves. El desplazamiento del tejido es inversamente proporcional a la rigidez del mismo y, por lo tanto, una región rígida de tejido muestra

menor desplazamiento que una suave. El pulso acústico se aplica en una región de interés, elegida por el examinador, produciendo ondas de corte que se propagan a lo largo de dicha región perpendicular al pulso acústico. Mediante el registro de las ondas de corte de diversos sitios se puede medir la velocidad de la onda de corte y cuantificarla en metros por segundo. Generalmente la región más rígida presenta mayor velocidad. **(8)**.

La imagen ultrasonográfica de la elasticidad se ha aplicado a diversos tejidos del cuerpo para evaluar la rigidez y la fibrosis esta tiende a aumentar con la rigidez del tejido. El uso de generación de ondas tipo corte para medir la rigidez en el trasplante renal ha sido propuesto por otros, una publicación reciente reporto una correlación significativa entre la rigidez del parénquima renal medida por elastografía transitoria (ET) y el grado de fibrosis intersticial. La utilidad de la ET en la detección de fibrosis hepática ha sido reportada en varios estudios, incluyendo un estudio sobre la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis viral crónica trasplantados de riñón, donde se encontró una precisión aceptable para la detección de la fibrosis hepática leve. Además, las imágenes de ultrasonido para la evaluación de la rigidez del tejido en un trasplante renal con insuficiencia renal leve y biopsia con fibrosis, mostraron una diferencia de tres veces mayor en la rigidez de la corteza renal en comparación con injertos normofuncionantes. **(7)**



**Figura 1.** Fundamentos de la imagen por elastografía en ultrasonido.

## Pregunta de investigación

En la actualidad el seguimiento de los pacientes con injerto renal depende en gran medida de estudios de laboratorio y biopsias seriadas con el objetivo de detectar de forma oportuna alteración de la función renal e inicio del proceso de fibrosis en el injerto.

El uso de biomarcadores no invasivos con estos fines sería de gran utilidad en el seguimiento de estos pacientes.

La elastografía por ultrasonido ha mostrado que proporciona información de la dureza de los tejidos y podría ser un marcador de fibrosis, se desconoce si podría tener una aplicación en la detección de fibrosis del injerto en este grupo de pacientes.

## **Objetivo**

### **Objetivo primario**

Determinar si existe correlación entre el valor de elastografía (velocidad en m/s) y el grado histológico de fibrosis en pacientes con injerto renal.

### **Objetivos secundarios**

- Determinar si existe asociación entre el valor de elastografía (velocidad en m/s) y la elevación persistente de creatinina como marcador de alteración de la función renal.
- Determinar el sitio de muestreo del valor de elastografía (velocidad en m/s) en el injerto renal (polo superior, tercio medio o polo inferior) con mejor correlación con el grado histológico de fibrosis.

- Comparar la correlación del grado histológico de fibrosis con la medición única y la medición multi-roi de elastografía.

## **Hipótesis**

El grado histológico de fibrosis en biopsias de injerto renal se encuentra correlacionado con el valor de elastografía (velocidad, m/s).

## **Material y Métodos**

Estudio observacional, transversal, prospectivo.

## **Pacientes**

Se incluyeron pacientes consecutivos enviados a ultrasonido de injerto renal para evaluación rutinaria o por indicación clínica y con biopsia del injerto en intervalo de 3 meses.

Se incluyeron tanto pacientes asintomáticos con evolución normal esperada como pacientes con alteración de marcadores de función renal y sospecha de rechazo agudo o crónico.

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes con antecedente de injerto renal donador cadavérico, vivo relacionado y vivo no relacionado.
- Enviados a evaluación por ultrasonido.
- Realización de biopsia de injerto renal en un intervalo de 3 meses.

**Criterios de exclusión:**

- Imágenes de elastografía sin calidad diagnóstica.
- Material de biopsia insuficiente.

**Elastografía**

La evaluación mediante ultrasonido incluyó:

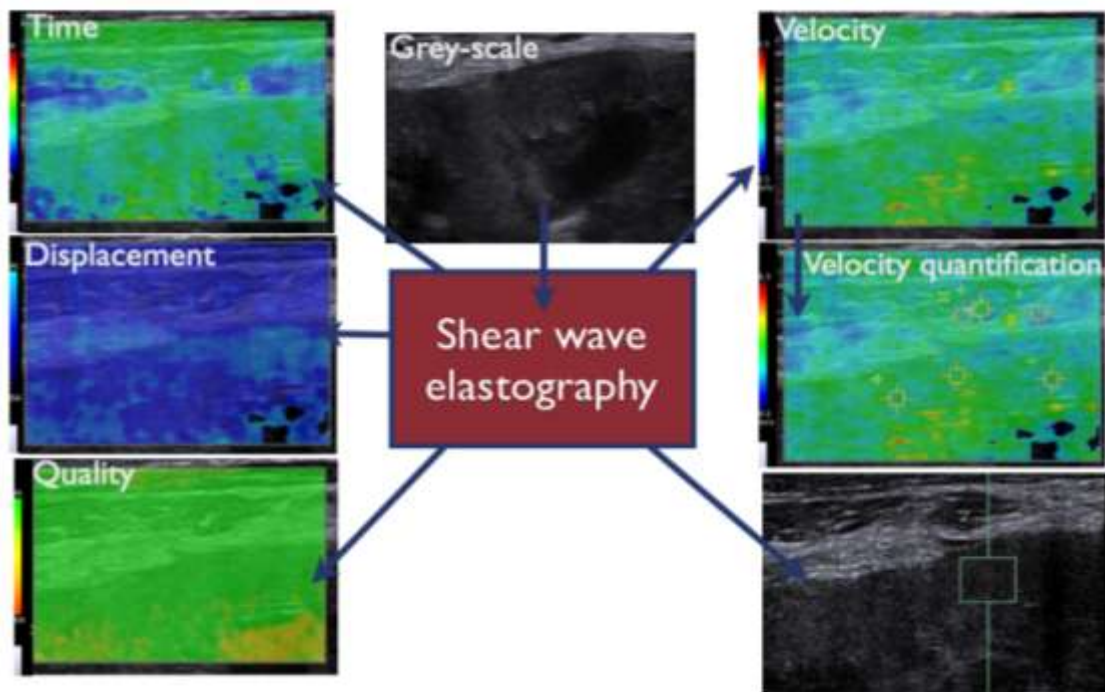
- Imágenes en escala de grises incluidas en el protocolo estándar de la institución.

- Evaluación con Doppler color y poder en el protocolo estándar de la institución.
- Elastografía Shear wave con cuantificación por toque virtual de un solo punto (medida de velocidad de un solo punto).
- Elastografía Shear wave con cuantificación por toque virtual de múltiples mediciones.

Las medidas se realizaron en tres puntos:

- Polo superior
- Tercio medio
- Polo inferior

Todas las evaluaciones se realizaron en un equipo de ultrasonido ACUSON S3000.



**Figura 2.** Protocolo de evaluación por elastografía.

## Evaluación clínica y estudios de laboratorio

La información clínica y parámetros de laboratorio se obtuvieron del expediente clínico de los pacientes. Se incluyeron las siguientes variables demográficas, clínicas y de laboratorio:

- Género (femenino, masculino)
- Edad (en años cumplidos)
- Causa de insuficiencia renal

- Tipo de trasplante (cadavérico, donador vivo relacionado, donador vivo no relacionado)
- Tiempo desde el trasplante
- Valores de creatinina

## **Biopsia percutánea**

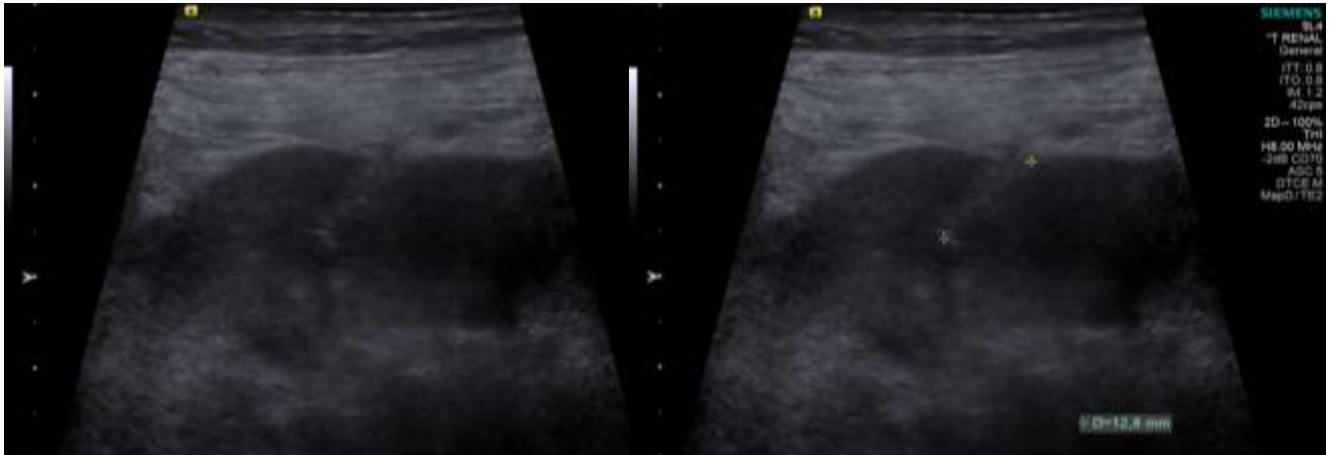
### **Preparación de la muestra. Tamaño de la aguja y número de cilindros**

Se realizó con tres posibles calibres de aguja: 14, 16 y 18 G, de preferencia calibre 16 G por ser las que aportan una mejor relación entre la obtención de una cantidad de tejido adecuado y el desarrollo de complicaciones.

Se obtuvieron 2 cilindros para asegurar un tamaño de muestra adecuado. **(6)**

En todos los casos las biopsias se realizaron por personal experimentado, la mayoría mediante guía ultrasonográfica. Se utilizaron pistolas automáticas. Se firmó consentimiento informado estándar de nuestra institución para la realización de este

procedimiento ya que se trató de un procedimiento indicado clínicamente o por el protocolo habitual de estudio de pacientes trasplantados y no un procedimiento realizado por el presente estudio.



**Figura 3.** Toma de biopsia mediante guía ultrasonográfica.

### Procesamiento

Se observaron los cilindros obtenidos en la biopsia con una lupa estereoscópica con el objetivo de poder seleccionar el material más adecuado para el proceso de inmunofluorescencia y microscopia electrónica. Se realizó inclusión del tejido elegido en parafina siguiendo la metodología descrita en el protocolo de Banff.

Todas las muestras se estudiaron con microscopia óptica mediante HE, PAS y tricrómico de Masson.

El informe de las biopsias se reportó mediante evaluación de la severidad de la lesiones en cada compartimiento renal de acuerdo con los criterios de Banff. También se incluyó el número de glomérulos presentes en la muestra y el porcentaje de glomérulos esclerosados, los diagnósticos de la biopsia y cualquier otro tipo de comentario que el patólogo considere de interés. **(6)**

## **Análisis estadístico**

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para el análisis descriptivo.

Se usó prueba de T para identificar diferencia entre las medias en los valores de elastografía en pacientes de acuerdo a datos de fibrosis en biopsia y elevación persistente de creatinina.

Se utilizó el software de análisis estadístico STATA 12.5, Stata Corp 2011, College Station, TX.

Se consideró como significativo un valor de p menor de 0.05.

# Resultados

## Datos demográficos

Se incluyeron 53 pacientes consecutivos.

Veintiséis pacientes del género masculino (58%) y 27 del género femenino (42%).

La edad media fue de 37.6 años con rango de 19 a 71 años.

El tiempo promedio desde el trasplante fue de 6.4 años, con rango de menos de 1 año a 29 años.

## Fibrosis en injerto renal

El porcentaje medio de fibrosis fue de 18.7% (DE 18.05). Se observó algún grado de fibrosis en 40 pacientes (75.4%).

## Valores de elastografía

En la región interpolar el máximo valor de elastografía de múltiples medidas fue significativamente mayor en los pacientes con fibrosis: 3.9 vs. 3.2 m/s,  $p = 0.045$ .

En el polo inferior, el valor medio de elastografía de múltiples medidas fue significativamente mayor en pacientes con fibrosis: 3.7 vs. 3.1 m/s,  $p = 0.041$ .

No se encontró diferencia significativa entre los pacientes con y sin fibrosis en las medidas obtenidas en el polo superior.

### **Medidas de deterioro de la función renal**

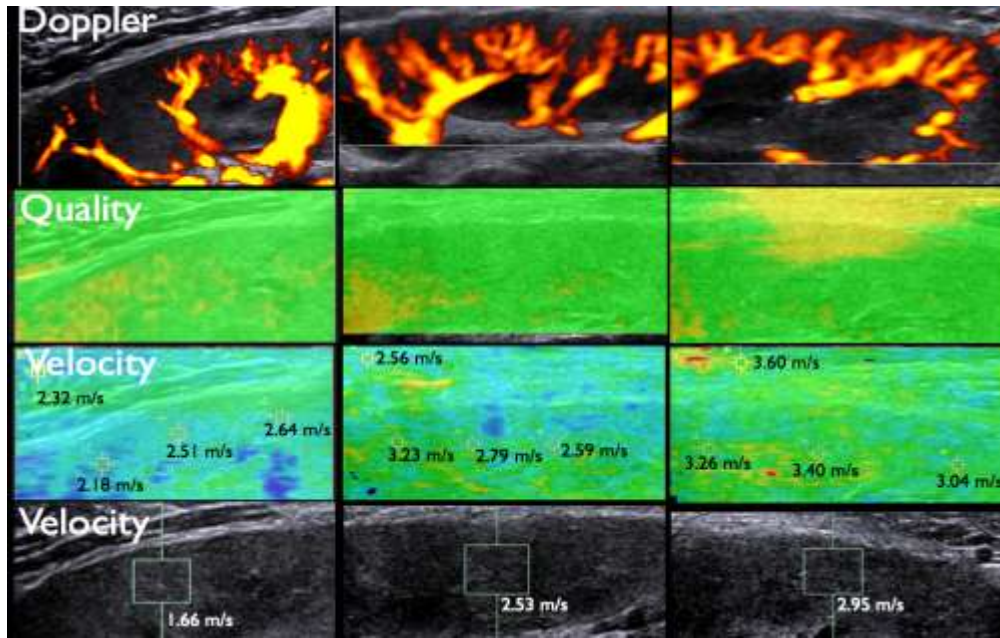
Se encontraron valores de creatinina persistentemente anormal definida como  $\geq 2$  mg/dl en 15 pacientes (28.3%).

Los valores elastografía en el polo inferior tanto de una sola medida como de múltiple medición fueron significativamente mayores en los pacientes con elevación persistente de creatinina.

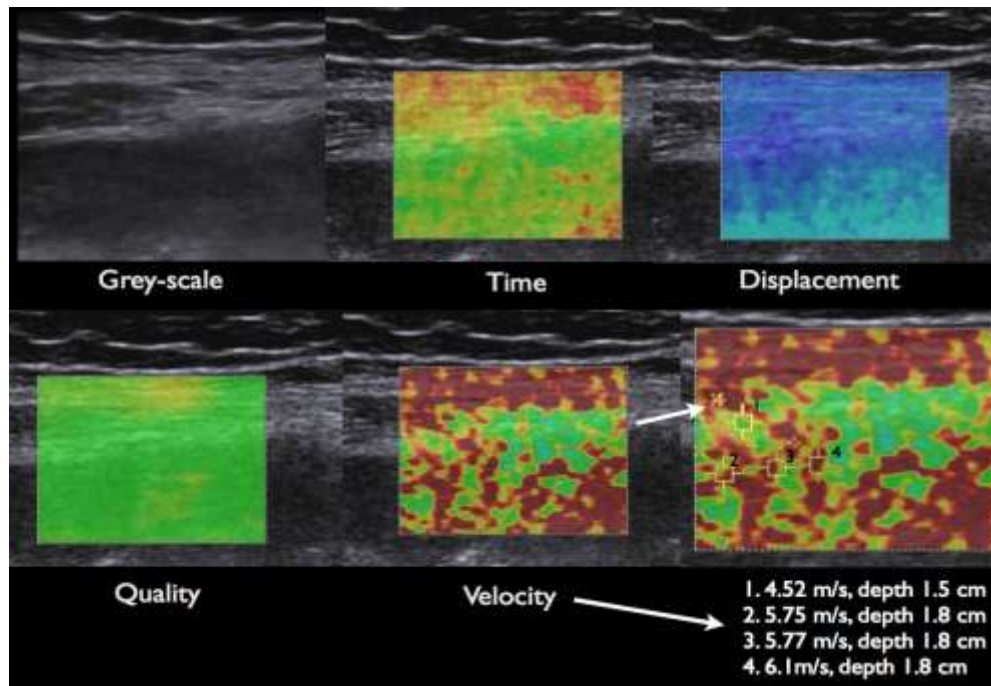
La elastografía de una sola medida 3.39 vs. 2.7 m/s,  $p = 0.013$ .

La elastografía de múltiple medición 3.98 vs. 3.3 m/s,  $p = 0.025$ .

Se encontró microalbuminuria elevada en 8 pacientes (15%). La albúmina sérica se encontró baja en 5 pacientes (10%) y se identificaron proteínas en orina en 15 pacientes (28%). No se encontró diferencia significativa en los valores de elastografía en relación a estos parámetros de laboratorio.



**Figura 4.** Imágenes de elastografía en paciente femenina de 22 años. Dos meses posteriores al trasplante cadavérico en seguimiento estándar. Asintomática, sin datos de fibrosis en la biopsia renal con creatinina sérica de 1.28 gr/dl. Se observaron valores normales de elastografía en el polo superior, tercio medio y polo inferior.



**Figura 5.** Imágenes de elastografía en una paciente femenina de 21 años. Cinco años posteriores al trasplante en seguimiento. Diagnóstico de rechazo con evidencia histopatológica de fibrosis y creatinina sérica de 2.8 gr/dl. Se observaron valores elevados de elastografía tanto de medida única como de medición múltiple en el polo inferior.

## Conclusiones

Se encontró una asociación entre los valores elevados de elastografía y los hallazgos de fibrosis en la biopsia renal y los marcadores de deterioro de la función renal por laboratorio.

No se logró demostrar asociación de acuerdo a los diferentes grados de fibrosis en la biopsia renal.

Se encontró que el sitio para la toma de elastografía con mejor correlación tanto con los hallazgos histopatológicos como de laboratorio es el polo inferior.

Por último se documentó una mejor correlación del tipo de elastografía con múltiples mediciones y tanto la fibrosis en la biopsia y los valores de laboratorio.

## Bibliografía:

1. - Joosten et al: Chronic renal allograft rejection. *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 1–13.
2. HARIHARAN S, JOHNSON CP, BRESNAHAN BA, et al: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 342:605–612, 2000.
3. PAUL LC: Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int* 56:783–793, 1999
4. - RACUSEN LC, SOLEZ K, COLVIN RB, et al: The Banff 97 Working Classification of Renal Allograft Pathology. *Kidney Int* 55:713– 723, 1999
- 5.- Mosquera Reboredo et al *Nefrología* 2011; 31(4):382-916.- Serón D *Nefrología* (2008) 4, 385-396
- 6.- Serón D et al: Recomendaciones para la indicación, obtención, procesamiento y evaluación de biopsias en el trasplante renal *Nefrología* (2008) 4, 385-396
7. - Trygve Syversveen, *Transplantation* 24 (2011) 100–105
8. - Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M. Acoustic radiation force impulse (ARFI) – a new modality for the evaluation of liver cirrosis. *Medical Ultrasonography* 2010; 12(1):26-31.