

REPOSITORIO ACADÉMICO DIGITAL INSTITUCIONAL

“COMPARACION DEL GRADO DE INFALAMACIÓN INTERSTICIAL ENTRE LOS DISTINTOS TIPOS DE RECHAZO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL DEL HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Autor: Suliquell Sarahi García García

**Tesis presentada para obtener el título de:
Licenciado en Medicina**

**Nombre del asesor:
Dra. Blanca de Jesús Martínez Chagolla / Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez**

Este documento está disponible para su consulta en el Repositorio Académico Digital Institucional de la Universidad Vasco de Quiroga, cuyo objetivo es integrar organizar, almacenar, preservar y difundir en formato digital la producción intelectual resultante de la actividad académica, científica e investigadora de los diferentes campus de la universidad, para beneficio de la comunidad universitaria.

Esta iniciativa está a cargo del Centro de Información y Documentación “Dr. Silvio Zavala” que lleva adelante las tareas de gestión y coordinación para la concreción de los objetivos planteados.

Esta Tesis se publica bajo licencia Creative Commons de tipo “Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada”, se permite su consulta siempre y cuando se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras derivadas.





UNIVERSIDAD VASCO DE QUIROGA

Escuela de Medicina

“Comparación del grado de Inflamación intersticial entre los distintos tipos de rechazo en pacientes con trasplante renal del Hospital General Dr. Miguel Silva”

Tesis

Para obtener el título de:
Licenciado en Medicina General

Presenta:
Suliquell Sarahí García García

Asesores:
Dra. Blanca de Jesús Martínez Chagolla
Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez

Clave: 16PSU0181N

Acuerdo: LIC1720213

Morelia, Michoacán

Agosto, 2023

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Armando Luna Escalante

Director del Hospital General "Dr Miguel Silva"

Dr. Omar Salvador Covarrubias

Jefe de enseñanza e investigación

Dra. Blanca de Jesús Martínez Chagolla

Secretaria General de COETRA y tutora de tesis

Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez

Jefe de servicio de Nefrología y tutor de tesis

MPSS. Suliquell Sarahí García García

Sustentante

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradezco a Dios quien me ha guiado y me ha dado fortaleza para seguir adelante en la vida y por darme la oportunidad de servir en esta profesión que me ha dejado incontables e inolvidables vivencias gratas, desde que decidí formarme como médico en esta universidad.

A mis padres y familia que siempre estuvieron apoyándome en este sueño, a mi padre y madre por ser mi inspiración de vida, por comprenderme en los momentos difíciles y su apoyo incondicional durante toda mi carrera.

A mis compañeros de clase, de internado y servicio ya que con ellos las guardias, desvelos, exámenes y en general los retos de esta carrera, fueron más fáciles de sobrellevar, por las risas incontables, por los momentos inolvidables que solo se quedarán en el hospital y en nuestras memorias, a mi compañero y amigo Enrique todo este recorrido va dedicado a ti.

A mi novio, quien siempre me escucha en los momentos difíciles y me da su apoyo incondicional.

El principal agradecimiento es para mis mentores de carrera y a mis tutores de tesis por su paciencia, dedicación y aportaciones para poder culminar este proyecto, en especial a agradecimiento a la Dra. Blanca Chagolla por compartirme sus conocimientos y su amor a su trabajo y al Dr. Alfonso Mariscal por su sabiduría, por ser grandes mentores y finalmente a todas las personas que hicieron posible esta investigación.

Mi eterno agradecimiento y cariño a todos ustedes.

Dedico este trabajo a todos los pacientes que día a día luchan con diversas enfermedades y que son eje de mi profesión porque me incentivan para prepararme, esforzarme cada día más.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Abreviaturas	5
Resumen	6
Abstract.....	7
Marco Teórico.....	8
Trasplante Renal	8
Enfermedad Renal Crónica	10
Biopsia En El Injerto Renal	12
Monitorización Histológica Del Injerto Renal	13
Rechazo De Injerto Renal	14
Categorías Diagnosticas De Banff Para La Patología Del Trasplante	16
Inflamación En Injerto Renal	17
Rechazo Agudo Del Trasplante	21
Rechazo Crónico Del Trasplante	22
Ifta / I-Ifta	23
Planteamiento Del Problema.....	25
Justificación	25
Pregunta De Investigación	28
Objetivos.....	28
Hipótesis	29
Material Y Métodos.....	29
Definición De Variables Y Unidades De Medida	30
Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.....	34
Aspectos Éticos	36
Resultados	37
Discusión	44
Conclusiones.....	48
Referencias	49
Anexos	55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los grados de ERC en función del FG y relación albuminuria y proteinuria 2022	11
Tabla 2. Causas de disfunción precoz del injerto	15
Tabla 3. Principales causas de injuria renal aguda en el trasplante renal	15
Tabla 4. Actualizaciones de la clasificación de Banff de 2019 para ABMR, cambios límite, TCMR y nefropatía por poliomavirus.	17
Tabla 5. Definición de variables y unidades de medida.....	30
Tabla 6. Características basales de la población.	38
Tabla 7. Características basales de la población por grupos	40
Tabla 8. Atrofia tubular y fibrosis intersticial por grupos.....	40
Tabla 9. Fibrosis Intersticial por grupos	41
Tabla 10. Atrofia tubular por grupos	41
Tabla 11. Infiltrado inflamatorio total por grupos.....	42
Tabla 12. i-IFTA por grupos.....	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Trasplante Renal Histórico en México por año y por tipo de donante	12
Figura 2. Mecanismos moleculares que conducen a la fibrosis en el trasplante renal.....	19
Figura 3. Progresión de la fibrosis después del trasplante renal.....	20
Figura 4. Flujograma de estudio.....	37
Figura 5. Infiltrado inflamatorio total en Rechazo con componente Humoral vs Celular.....	42
Figura 6. i-IFTA en Rechazo componente Humoral vs Celular.....	45

ABREVIATURAS

CENATRA: Centro Nacional de Trasplantes
CMN: Hospital General del Centro Médico Nacional
CMV: Citomegalovirus
DeKAF: Deterioro De La Función Del Aloinjerto Renal
DF: Donador Fallecido
DM: Diabetes mellitus
DSA: Anticuerpos Específicos Contra Donante
DV: Donador vivo
ERC: Enfermedad Renal Crónica
FG: Filtrado Glomerular
HAS: Hipertensión Arterial Sistémica
H&E: Hematoxilina y Eosina
HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos
i-IFTA: Infiltrado Inflamatorio En Áreas De Fibrosis
IF/TA: Fibrosis Intersticial y Atrofia Tubular
INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
IRA: Insuficiencia Renal Aguda
IRC: Insuficiencia Renal Crónica
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LES: Lupus Eritematoso Sistémico
ME: Muerte encefálica
MDRD: Modificación De La Dieta En La Enfermedad Renal
NCI: Nefropatía Crónica del Injerto
OPS: Organización Panamericana de Salud
OPTN / UNOS: Red Unida para Compartir Órganos
SLANH: Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión
TCMR: Rechazo Mediado por Células T
TFG: Tasa de Filtrado Glomerular
TR: Trasplante Renal

RESUMEN

Introducción: El trasplante renal es la terapia de reemplazo renal de elección en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. En América Latina la incidencia global del rechazo de injerto renal es del 5% al 10% pero puede presentarse hasta por arriba de un 35% cuando existe alto riesgo inmunológico. La evaluación del infiltrado inflamatorio en áreas de fibrosis (i-IFTA) se agregó a la clasificación de Banff en 2017, en un intento por contabilizar células alo-reactivas. Se ha postulado que la presencia de i-IFTA es la consecuencia histológica del daño por células T, sin embargo, otros autores han asociado esta lesión a un fenotipo molecular de rechazo mediado por anticuerpos. La presencia de i-IFTA se asocia a menor sobrevida del injerto a corto y largo plazo. **Objetivo general:** Comparar el grado de inflamación intersticial entre los distintos tipos de rechazo en pacientes con trasplante renal del Hospital General “Dr. Miguel Silva”. **Diseño del estudio:** unicéntrico, retrospectivo, observacional y comparativo. Se incluyeron biopsias de pacientes que presentaron algún tipo de rechazo de injerto renal y alteraciones limítrofes, reportadas del 05/01/2012 al 18/01/2023 clasificadas con los criterios morfológicos de Banff. A partir de 2018 se integró el reporte de i-IFTA en las biopsias analizadas. La diferencia estadística entre los grupos se evaluó mediante prueba Chi cuadrada y prueba de Kruskal Wallis. **Resultados:** Se evaluaron 252 biopsias de injerto renal. La edad promedio fue de 30 ± 10.3 años, con 37.3% de mujeres. El 90.8% de los casos correspondieron a biopsias indicadas. Los injertos fueron de donador fallecido en 56.7% de los casos y el resto donador vivo. De manera general, la presencia de Fibrosis Intersticial y Atrofia Tubular (IFTA) fue similar entre todos los grupos, sin embargo, IFTA grado 3 fue más frecuente en pacientes con Rechazo Crónico Activo Mediado por Anticuerpos. El infiltrado inflamatorio global fue más frecuente en rechazos con componente celular, y alteraciones limítrofes, comparado con rechazos con componente humoral (91.8%, 93.6% y 68% respectivamente, $p=0.006$). El i-IFTA se encontró en 85.7% de los rechazos con componente celular versus 36.3% en rechazos con componente humoral ($p=0.003$). En pacientes con alteraciones limítrofes encontramos i-IFTA en un 50%. **Conclusiones:** El i-IFTA se presenta más frecuentemente asociado a rechazos con componente celular, ya sea rechazo agudo mediado por células T, rechazo crónico activo mediado por células T y rechazo mixto, comparado con rechazos con componente humoral. El i-IFTA podría ayudar a discriminar significancia clínica de pacientes con alteraciones limítrofes.

Palabras clave: Inflamación, rechazo de injerto renal, biopsia.

ABSTRACT

Introduction: Renal transplantation is the renal replacement therapy of choice in patients with advanced chronic kidney disease. In Latin America, the global incidence of kidney graft rejection is between 5% and 10%, but it can occur up to 35% when there is a high immunological risk. Inflammatory infiltrate assessment in areas of fibrosis (i-IFTA) assessment was added to the Banff classification in 2017, in an attempt to account for alloreactive cells. It has been postulated that the presence of i-IFTA is the histological consequence of damage by T cells; however, other authors have associated this lesion with a molecular phenotype of antibody-mediated rejection. The presence of i-IFTA is associated with decreased graft survival in the short and long term. **General objective:** To compare the degree of interstitial inflammation between the different types of rejection in patients with kidney transplants at the General Hospital "Dr. Miguel Silva. **Study design:** single-center, retrospective, observational, and comparative. Biopsies from patients who presented some type of renal graft rejection and borderline alterations, reported from 01/05/2012 to 01/18/2023, classified with the Banff morphological criteria, were included. As of 2018, the i-IFTA report was integrated into the biopsies analyzed. The statistical difference between the groups was evaluated using the Chi-square test and the Kruskal-Wallis test. **Results:** 252 kidney graft biopsies were evaluated. The mean age was 30 ± 10.3 years, with 37.3% women. 90.8% of the cases corresponded to indicated biopsies. The grafts were from a deceased donor in 56.7% of the cases and the rest were living donors. In general, the presence of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy (IFTA) was similar between all groups, however, IFTA grade 3 was more frequent in patients with Antibody-Mediated Chronic Active Rejection. The global inflammatory infiltrate was more frequent in rejections with a cellular component, and borderline alterations, compared with rejections with a humoral component (91.8%, 93.6%, and 68%, respectively, $p=0.006$). i-IFTA was found in 85.7% of the rejections with a cellular component versus 36.3% in rejections with a humoral component ($p=0.003$). In patients with borderline alterations, we found i-IFTA in 50%. **Conclusions:** i-IFTA is more frequently associated with rejections with a cellular component, either acute rejection mediated by T cells, chronic active rejection mediated by T cells, and mixed rejection, compared to rejections with a humoral component. The i-IFTA could help to discriminate clinical significance from patients with borderline disorders.

Key words: Inflammation, kidney graft rejection, biopsy.

MARCO TEÓRICO

TRASPLANTE RENAL

Contexto Histórico del Trasplante Renal

El trasplante renal con éxito es en la actualidad y desde hace años la terapia de elección para la mayoría de las causas de insuficiencia renal en la que está indicado, pues mejora la calidad de vida y supervivencia de los pacientes. Las tasas de mortalidad posterior al trasplante son más elevadas durante el primer año y estrechamente están relacionadas con la edad: 2% para las edades de 18-34 años, 3% para las de 35-49 años y el 6.8% para las de mayores a 50 años. (1)

El trasplante renal es un procedimiento quirúrgico que se realiza a pacientes con ERC que han sido sometidos a una evaluación y preparación cuidadosa tanto del donante vivo o cadavérico y respectivamente de su receptor. Es necesario la evaluación de todos los pacientes con ERC antes de su inclusión en lista de espera para TR; el mismo que será evaluado por el equipo del trasplante para determinar si él o ella son candidatos adecuados teniendo en cuenta las contraindicaciones como el incumplimiento terapéutico, enfermedad psiquiátrica, malignidad e infección crónica ya todos estos que pueden dificultar el trasplante. (2)

Los hechos más importantes respecto al trasplante se dieron lugar entre 1950 y 1970 el departamento de cirugía del Hospital Peter Bent Brigham dirigido por Moore ganó prestigio internacional por sus contribuciones al desarrollo de trasplante de tejidos. Poco después Thorn y Kolff desarrollaron el riñón artificial Kolff-Brigham. Murray, por su parte, entre 1950 y 1951 realizó sus primeras series de trasplante de riñón en pacientes con fracaso renal crónico en fase terminal con donantes cadavéricos sin tipificación, los cuales fueron rechazados y los receptores finalmente fallecieron, excepto uno que sobrevivió seis meses, en él se recuperaron las cifras de tensión y se normalizaron los valores en sangre y en orina de la función renal. Más tarde en 1954 los hermanos gemelos univitelinos idénticos Richard y Ronald Herrick, uno de ellos padecía una insuficiencia renal terminal a la enfermedad de Bright, que ya era sometido a diálisis con el riñón artificial de Kolff Brigham. El médico David Millar del hospital de Brighton, se puso en contacto con el Departamento de Medicina del hospital Peter Bent Brigham y sugirió la posibilidad de un

trasplante, la técnica del trasplante renal estaba ya protocolizada en ese momento, pero aún faltaban inmunomoduladores para combatir el rechazo que, al tratarse de gemelos univitelinos, el perfil inmunológico se esperaba que fuera idéntico y no existiría rechazo, esto se analizó mediante tests cutáneos y finalmente se llevó a cabo el primer trasplante con éxito en todo el mundo, en el cual, el paciente también recuperó la función renal al poco tiempo de la intervención quirúrgica. Con el descubrimiento de la inmunosupresión química, Calne en 1960 se incorporó a trabajar con Murray, él se dedicó a investigar sobre el efecto inmunosupresor de 6-mercaptopurina y eso motivó dos años después a realizarse el trasplante de riñón entre sujetos no emparentados, Se experimentó en animales con azatioprina, que es un compuesto derivado de la 6-mercaptopurina, que resultaba con mejor respuesta inmunosupresora y es así que en abril de 1962 el primer trasplante de riñón fue realizado con éxito en sujetos no relacionados y consiguiendo una supervivencia prolongada del injerto bajo inmunosupresión química, muchas vidas se salvan gracias a la restitución de los órganos y en la actualidad son muchos los cirujanos que se dedican a los programas de trasplantes de órganos los cuales tienen su origen en el Hospital Peter Bent Brigham hace más de 60 años. (3)

En México el primer trasplante renal se realizó en octubre de 1963 en el Hospital General del Centro Médico Nacional (CMN) del Instituto Mexicano del Seguro Social, con una cifra total acumulada de 2,019 trasplantes renales de octubre de 1963 a diciembre 2010. (4)

Evaluación del Receptor

El trasplante renal consiste en un procedimiento quirúrgico electivo o semi electivo que se realiza a pacientes con ERC que han sido sometidos a una evaluación y preparación cuidadosa tanto del donante vivo o cadavérico y respectivamente de su receptor (2), desafortunadamente no todos los enfermos renales son trasplantables, ya que se requieren medidas intervencionistas antes a de poder estar en lista de espera de trasplante. (5)

Es necesario evaluar a todos los pacientes con ERC antes de su inclusión en lista de espera para el trasplante, el mismo que será evaluado por el equipo del trasplante para determinar si él o ella son candidatos adecuados teniendo en cuenta las contraindicaciones para el trasplante renal que son:

1. Incumplimiento terapéutico
2. Enfermedad psiquiátrica

3. Malignidad: existen dos razones para excluir a los pacientes con enfermedad maligna, la primera es que los fármacos inmunosupresores pueden influir desfavorablemente en la historia natural de la malignidad y la segunda es que la esperanza de vida se ve reducida significativamente por la misma enfermedad.

4. Infección crónica: La presencia de una infección crónica dificulta el trasplante y el uso de inmunosupresores.

5. Enfermedad extrarrenal grave: se contraindica debido a que puede impedir el trasplante porque el paciente no es un candidato operativo, o bien porque es trasplante y la inmunosupresión asociada pudieran acelerar la progresión de la enfermedad (2).

Es un procedimiento rutinario en los hospitales que cuentan con este programa y su aplicabilidad viene limitada por la disponibilidad de riñones en relación con la demanda creciente de pacientes que lo precisan. Este desequilibrio entre pacientes en lista de espera de TR y la disponibilidad de riñones de cadáver se agranda cada año.

El tratamiento inmunosupresor debe ser individualizado buscando la sinergia inmunosupresora y el mejor perfil de seguridad, y debe adaptarse a las diferentes etapas del trasplante renal. (6)

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC en el adulto se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular (FG) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sin otros signos de enfermedad renal. Las guías KDIGO han introducido criterios para los pacientes trasplantados de riñón, independientemente del grado de la falla renal que presenten. Los marcadores de daño a considerar son:

- Proteinuria elevada
- Alteraciones en el sedimento urinario
- Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular
- Alteraciones estructurales histológicas
- Alteraciones estructurales en pruebas de imagen (7)

Tabla 1. Clasificación de los grados de ERC en función del FG y relación albuminuria y proteinuria 2022

Categoría ERC	FG (ml/min)	Descripción	
G1	≥ 90	Normal o elevado	
G2	60-89	Ligeramente disminuido	
G3a	45-59	Ligera o moderadamente disminuido	
G3b	30-44	Moderada o gravemente disminuido	
G4	15-29	Gravemente disminuido	
G5	< 15	Fallo renal	
Categorías albuminuria	Orina 24 hs	Muestra	Muestra aislada
	mg/24 hs	Alb/Cre mg/g	Pro/Cre mg/mg
A1: Normal o levemente elevada	< 30	< 30	< 0,15
A2: Moderadamente elevada	30-300	30-300	> 0,3
A 3: Muy elevada	> 300	> 300	> 300

Nota: Datos tomados de Guías KDIGO (2022)

El trasplante es la mejor alternativa para la insuficiencia renal terminal, sin embargo tanto la carencia de donantes fallecidos así como las comorbilidades de los enfermos limitan el trasplante de riñones, y es por esa razón que el trasplante renal de donador vivo termina con problema de la escasez de órganos, además, se ha visto que presenta mejores resultados en el postrasplante y que en algunos casos se permite de manera anticipada, lo que puede ayudar al paciente a no entrar en terapia de diálisis y esto mejora aún más porque existe evidencia que siendo de forma anticipada, el resultado es superior a las otras modalidades del trasplante. (8)

En el registro en el 2008 de la OPTN/ UNOS indica que la supervivencia del injerto fue de un 25-29% a 15 años en el trasplante de DF y un 42% para el trasplante de DV, esto debido principalmente a que el donante vivo es exhaustivamente analizado y designado entre individuos sanos, los órganos no están propensos a sufrir inestabilidad hemodinámica, sepsis, exposición a agentes nefrotóxicos, tienen cortos periodos de isquemia fría y no sufren efectos lascivos de los fallecidos por muerte encefálica. (8)

Según los datos estadísticos de CENATRA la fecha del 2023 se encuentra un aproximado 206,601 de receptores en lista para trasplante de los cuales 16,304 están en espera de riñón, el año pasado se retomaron los trasplantes de riñón en el país posterior a la pandemia por COVID-19, las cifras de trasplantes con donadores cadavéricos (1998 donantes) sigue estando por arriba de los donadores vivos (725 donantes) como se muestra en la figura 1 (9).

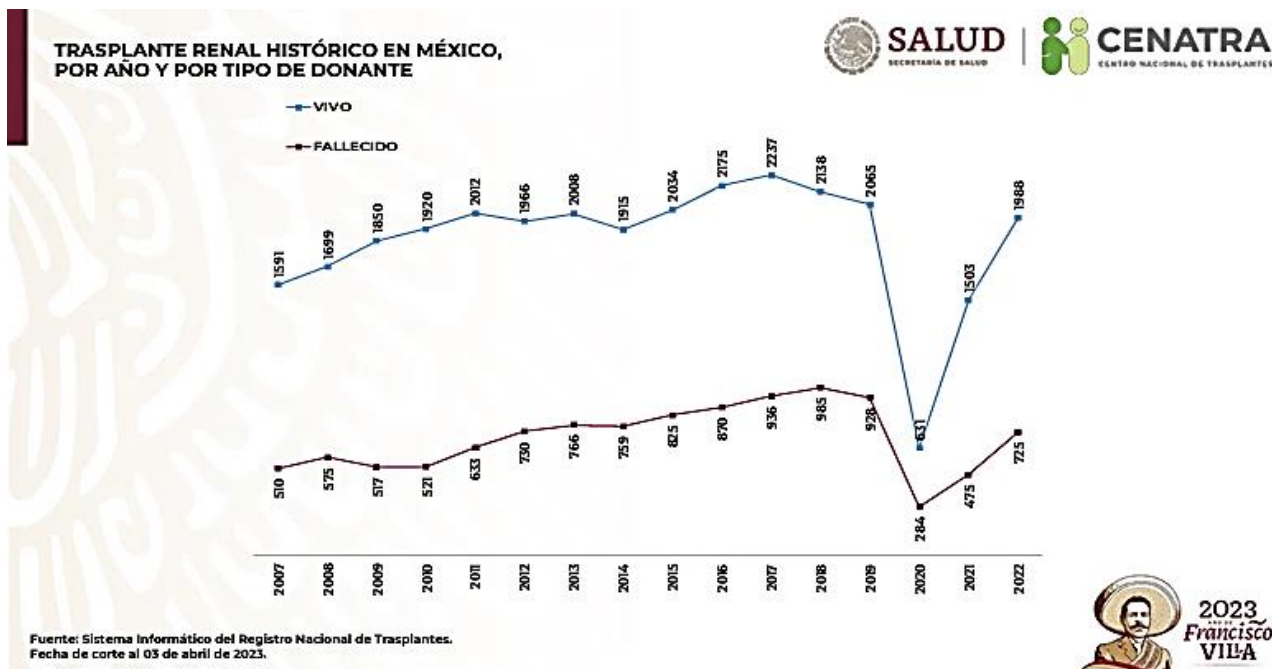


Figura 1. Trasplante Renal Histórico en México por año y por tipo de donante

Nota: Datos tomados de CENATRA (2023)

BIOPSIA EN EL INJERTO RENAL

La biopsia renal ha sido de las herramientas más importantes en nefrología, tanto en la patología de riñones nativos como en el trasplante renal y es imprescindible en la monitorización del injerto tras el trasplante renal, ya que nos permite diagnosticar y establecer un tratamiento y un pronóstico ante los episodios de disfunción del injerto.

El valor pronóstico de la biopsia renal postrasplante está, en gran parte, sujeto a su capacidad para establecer un diagnóstico preciso y esto a su vez se consensuan conforme a criterios diagnósticos nuevo. La biopsia postrasplante no deriva un diagnóstico de una entidad clinicopatológica concreta, sino que se sustituye por un diagnóstico descriptivo que incluye una larga lista de las lesiones más relevantes (fibrosis intersticial y atrofia tubular [IF/TA], glomerulitis, vasculitis aislada, capilaritis, arteriopatía hialina, elastosis miointimal, etc) (10).

Durante los últimos 25 años se ha llevado trabajo con el objetivo de estandarizar los cambios histológicos de las alteraciones en el injerto renal, desde la primera reunión de Banff en 1991, se llevan a cabo reuniones con periodicidad bianual y cada modificación se realiza la publicación en revistas de la especialidad y se revisa constantemente con el

fin de incorporar nuevas publicaciones de los trabajos de grupos de investigación. En la reunión de 1997, se describe que una muestra representativa de glomérulos y de arterias de la biopsia, debe contener por lo menos 10 glomérulos y dos arterias para muestras adecuadas y mínimo de siete glomérulos y una arteria para muestras marginales, así como el procesamiento de la misma en tres laminillas: teñidas con hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff o plata metanamina de Jones y una laminilla con tricrómico y también con la tinción específica para el componente C4d (factor del complemento en inmunohistoquímica) que se incorpora en la reunión del 2001, ya sea en tejido congelado o parafinado. (11)

MONITORIZACIÓN HISTOLÓGICA DEL INJERTO RENAL

Biopsias protocolizadas

Actualmente se ha introducido la monitorización histológica con biopsias de protocolo realizadas en injertos renales estables para el seguimiento de los pacientes trasplantados. Dado que el procedimiento es seguro y de bajo coste, puede contribuir a un mejor manejo de los pacientes y permiten toma de decisiones respecto a los hallazgos histológicos. (11)

A lo largo del seguimiento después del trasplante renal, en ocasiones existe la necesidad de realizar cambios en el tratamiento inmunosupresor por la aparición de nuevas patologías (neoplasias, infecciones virales), para disminuir la toxicidad de los fármacos administrados en la prevención del rechazo agudo (corticoides, anticalcineurínicos), diversos estudios han sugerido que la monitorización del injerto durante los primeros meses postrasplante es sumamente útil para detectar o descartar la presencia de rechazo subclínico, lo que permite individualizar el manejo de los pacientes. (11)

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Michoacán, se realizan las biopsias de protocolo dentro de los primeros 3, 6, 9 y a los 12 meses postrasplante para el seguimiento de los pacientes, siempre y cuando no se tenga deterioro de la función renal, en este caso se indica independiente del tiempo postrasplante para ajustes del manejo del paciente.

Biopsia 0

Este se toma de una pequeña muestra del órgano donado durante el trasplante, permite la visualización directa y completa del órgano. Este permite definir las lesiones propias del

riñón donado para la contribución al mecanismo fisiopatológico de daño, pronosticar la sobrevida del injerto a mediano y largo plazo, además de coadyuvar en la elección del tratamiento inmunosupresor adecuado y detectar riñones subóptimos. (12)

Biopsias indicadas

Esta deberá practicarse cuando existe un injerto no funcionante posterior a 2 a 3 semanas de dicha intervención o bien cuando hay un deterioro rápido y progresivo tras una buena función inicial del injerto con etiología esclarecida y cuando el tratamiento para el rechazo fracasa tras un periodo de tiempo adecuado y que aparece algún síndrome nefrológico no explicado. (13)

RECHAZO DE INJERTO RENAL

En América Latina existe en los últimos años ha crecido rápidamente el número de trasplantes realizados, teniendo como principal meta la tolerancia inmunológica. Se estima que la incidencia global del rechazo es del 5% al 10%, pero puede tener hasta por arriba de un 35% cuando existe alto riesgo inmunológico (14).

Se ha clasificado el rechazo según las características en rechazo celular y humoral. El rechazo celular ha disminuido su incidencia luego de la introducción de tacrolimus y micofenolato, pero la supervivencia de los injertos no ha cambiado en los últimos 20 años, siendo la principal causa de pérdida de los injertos el rechazo humoral crónico (14).

Periodo	Causas
Postrasplante inmediato (0-7 días) (Función Renal Retrasada)	Necrosis tubular aguda (NTA)** Rechazo hiperagudo ⁽¹⁾ Rechazo agudo mediado por células T o por anticuerpos ^{(1)*} Obstrucción tracto urinario* Fuga urinaria Trombosis vasculares* Ateroembolismo ⁽¹⁾ Hipovolemia* Toxicidad por fármacos* Toxicidad por contrastes yodados Síndrome urémico-hemolítico ⁽¹⁾ Injerto no viable ⁽¹⁾
Postrasplante temprano (1-12 semanas)	Rechazo agudo mediado por células T o por anticuerpos** Toxicidad por fármacos** Infecciones: virus BK, CMV, otras Obstrucción del tracto urinario* Disminución perfusión renal* Recurrencia de la enfermedad de base Nefritis intersticial por fármacos

** Causas más frecuentes. * Causas con relativa frecuencia. ⁽¹⁾ Causas de no "función primaria".

Tabla 2. Causas de disfunción precoz del injerto

Nota: Datos tomados de “Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal” (2022) (15)

Los trasplantados renales son vulnerables a desarrollar IRA por la reserva funcional renal disminuida, la reducción de la masa renal y el uso de inhibidores de la calcineurina. De acuerdo con el manejo clínico, cuando existe un ascenso de la creatinina mayor de 0,3 mg/dl y/o una caída del filtrado glomerular de 15% se requiere de la exploración de posibles etiologías, dado que la causa no sea clara se debe proceder rápidamente a la biopsia renal, porque el diagnóstico y tratamiento precoz del rechazo mejora el pronóstico. (14)

Tabla 1 – Principales causas de injuria renal aguda en el trasplante renal

Principales causas de injuria renal aguda en el trasplante renal		
Prerenal	Renal	Posrenal
Alteración de la hemodinamia intrarrenal: AINE IECA/ARA II Hipercalcemia Hipovolemia Diarrea Vómitos Poliuria Baja ingesta hídrica Estenosis de la arteria renal	Vascular Trombosis de arteria renal o vena renal ^a Microangiopatía trombótica Injuria renal aguda isquémica ^a Inhibidores de la calcineurina Inmunológicas: Rechazo agudo celular/humoral ^b Rechazo crónico ^c Recurrencia de la enfermedad de base ^c Glomerulopatía de novo Infecciosa Infección urinaria Nefropatía BK ^{b,c} Injuria tóxica: Anfotericina B, aminoglucósidos, otros antibióticos, contraste, inhibidores de la calcineurina Nefritis tubulointersticial aguda inmunoalérgica	Compresión extrínseca de uréter Linfocela ^{a,b} Urinoma ^{a,b} Hematoma ^{a,b} Absceso ^{a,b} Estenosis ureteral ^b Litiasis/coágulos Hipertrofia prostática Otras
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II. ^a Más frecuente 1.ª semana. ^b Más frecuente entre 1.ª semana-6 meses. ^c Más frecuente luego de los 6 meses.		

Tabla 3. Principales causas de injuria renal aguda en el trasplante renal

Nota: Datos tomados de la SLANH (2017)

CATEGORÍAS DIAGNOSTICAS DE BANFF PARA LA PATOLOGÍA DEL TRASPLANTE

Clasificación de Banff

El diagnóstico de rechazo es histológico utilizando los criterios de Banff, la última actualización se realizó en 2017 y se celebró en marzo 2019 una nueva reunión. La ventaja de utilizar la clasificación de Banff es su correlación patogénico y pronóstico. La clasificación de rechazo con un criterio temporal en hiperagudo, agudo y crónico es sustituido por la clasificación de Banff (14).

Categoría 1. Normal o cambios inespecíficos
Categoría 2. Cambios mediados por anticuerpos Rechazo activo mediado por anticuerpos; deben encontrarse todos los siguientes 3 -+criterios: - 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 ≥ 1 - Arteritis íntima o transmural ($v > 0$) - Microangiopatía trombótica aguda, en ausencia de otra causa - Lesión tubular aguda, en ausencia de otra causa aparente - 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 ≥ 1 - Aumento de la expresión de genes transcriptores / clasificadores en el tejido de la biopsia fuertemente asociados con rechazo mediado por anticuerpos (ABMR), si se valida a fondo - Evidencia serológica de anticuerpos específicos del donante (DSA a HLA u otros antígenos). La tinción de C4d o la expresión de transcriptores / clasificadores validados como se indicó anteriormente en el criterio 2 pueden sustituir a 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: - 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) (≥ 7 capas en 1 capilar peritubular cortical y ≥ 5 en 2 capilares adicionales, evitando las porciones cortadas tangencialmente. - Fibrosis íntima 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. - Idéntico al criterio 2 para ABMR activo (ver arriba) - 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: - 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) - Criterio 1 para ABMR activo o crónico, sin encontrar todos los criterios para ABMR activo - No hay evidencia molecular para ABMR como en el criterio 2 para ABMR activo y crónico - Sin rechazo agudo o crónico activo mediado por células T o cambios "borderline" Categoría 3: límite (sospechoso) para RMTc aguda Definido como $t > 0$ con $i1$ o $t1$ con $i > 0$

Sin arteritis intimal ni transmural (v = 0)
Categoría 4: Rechazo mediado por células "T" Requiere i>1 y ≥t2 o >v0; C4d (-) para rechazo mediado por células "T" puro 4 a. Rechazo mediado por células "T" agudo IA. (i2-3, t2, v0) (Inflamación intersticial >25% (i2 ó i3), comprometiendo parénquima no fibrótico, con tubulitis moderada (t2) en uno o más túbulos, no incluyendo túbulos severamente atróficos) IB. (i2-3, t3, v0) IIA. (i1-3, t1-3, v1) (Inflamación intersticial >25% (i2 ó i3) comprometiendo parénquima no fibrótico, con tubulitis severa (t3) en uno o más túbulos, no incluyendo túbulos severamente atróficos) IIB. (i1-3, t1-3, v2) (Arteritis (endarteritis) intimal severa, obstruyendo más del 25% de su luz: (v2), con o sin inflamación intersticial y/o tubulitis) III. (i1-3, t1-3, v3) (Arteritis transmural o necrosis fibrinoide de la pared arterial con compromiso de la muscular acompañada de arteritis intimal con células mononucleadas (v3), con o sin inflamación intersticial y/o tubulitis) 4 b. Rechazo crónico activo mediado por células "T" IA. I2-3, i-IFTA 2-3, t2 (Inflamación intersticial en > 25% del total de la corteza (puntaje i1, 2 o 3) y > 25% del parénquima cortical fibrótico con inflamación (i-IFTA 2 o 3) <u>con tubulitis moderada (t2)</u> en 1 o más túbulos, sin incluir túbulos severamente atróficos; 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%)) IB. I2-3, i-IFTA 2-3, t3 (Inflamación intersticial en > 25% del total de la corteza (puntaje ti 2 o 3) y > 25% del parénquima cortical fibrótico (i-IFTA 2 o 3) <u>con tubulitis severa (t3)</u> en 1 o más túbulos, sin incluir túbulos severamente atróficos; se deben descartar otras causas conocidas de i-IFTA) II. Arteriopatía crónica del injerto (Fibrosis de la íntima arterial con infiltrado inflamatorio mononuclear en áreas de fibrosis, formación de neointima)
Categoría 5. Clasificación histológica de la nefropatía por Poliomavirus (PVN) Valoración semicuantitativa de la extensión de los cambios citopáticos por poliomavirus (cantidad de túbulos con evidencia de replicación viral (por morfología o por inmunohistoquímica), designado con las letras "pvl") ("<i>Poliomavirus load</i>") y la extensión de la fibrosis intersticial (ci, ver Tabla 11) - pvl 1: <1% de todos los túbulos o conductos con replicación viral - pvl 2: >1% a <10% de todos los túbulos o conductos con replicación viral - pvl 3: >10% de todos los túbulos con replicación viral • PVN clase 1: pvl 1, ci<1 • PVN clase 2: pvl 1, ci>1, o pvl 2 con cualquier ci, o pvl 3 con ci <1 • PVN clase 3: pvl3, ci >2

Tabla 4. Actualizaciones de la clasificación de Banff de 2019 para ABMR, cambios límite, TCMR y nefropatía por poliomavirus. (Actualizaciones en negrita)

Nota: Datos tomados de la última actualización del consenso de BANFF 2019 (2020)

INFLAMACIÓN EN INJERTO RENAL

En la revisión de Langewisch, et al (2021) comenta que la presencia de inflamación se ha asociado con mayor riesgo de fracaso del injerto (16).

Existen estudios en los cuales se demostró que la inflamación total (ti), incluida la inflamación tanto en tejido con y sin cicatrices, se ha identificado como un factor de riesgo ligado al fracaso del injerto (5).

Existen diversos componentes de la respuesta inflamatoria, específicamente las quimiocinas se activan en respuesta al estrés celular que precede a la infiltración masiva de leucocitos en respuesta a las propias quimiocinas, al daño tisular y como consecuencia de esta infiltración, a la disfunción del órgano como su consecuencia final (17).

Procesos moleculares de la fibrosis

La patogénesis de la inflamación es compleja y multifactorial, involucra la citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión esta requiere la participación e interacción de las células infiltradas con diferentes tipos de células en el riñón para promover la fibrosis renal.

Dependiendo de la etiología de la lesión renal, las células inflamatorias infiltradas tubulares, glomerulares o intersticiales se activan y producen citocinas fibrogénicas e inflamatorias. Los infiltrados inflamatorios incluyen neutrófilos, macrófagos y linfocitos, que son evidentes en modelos experimentales. La activación de las células endoteliales de los capilares peritubulares facilita el reclutamiento de células mononucleares intersticiales, después de los neutrófilos, los macrófagos se infiltran en los tejidos dañados y fagocitan, además secretan citocinas fibrogénicas.

Los macrófagos son una fuente importante de factor de crecimiento transformante (TGF-1) en órganos fibrosantes. Los linfocitos T y B también se reclutan en el sitio de la lesión y estos facilitan aún más la proliferación de citocinas fibrogénicas. Al mismo tiempo, TGF-1 es un potente quimioatrayente para células de linaje macrófago-monocítico. Además de TGF-1, también la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), la proteína inflamatoria de macrófagos-1 (MIP-1) y la proteína inflamatoria de macrófagos-2 (MIP-2) también se involucran en el reclutamiento de células inflamatorias.

Las citocinas quimioatrayentes liberadas por las células tubulares dañadas proporcionan una señal direccional para guiar la infiltración de monocitos/macrófagos inflamatorios y células T hacia los sitios lesionados y se cree que juegan un papel importante en este proceso inflamatorio. (18)

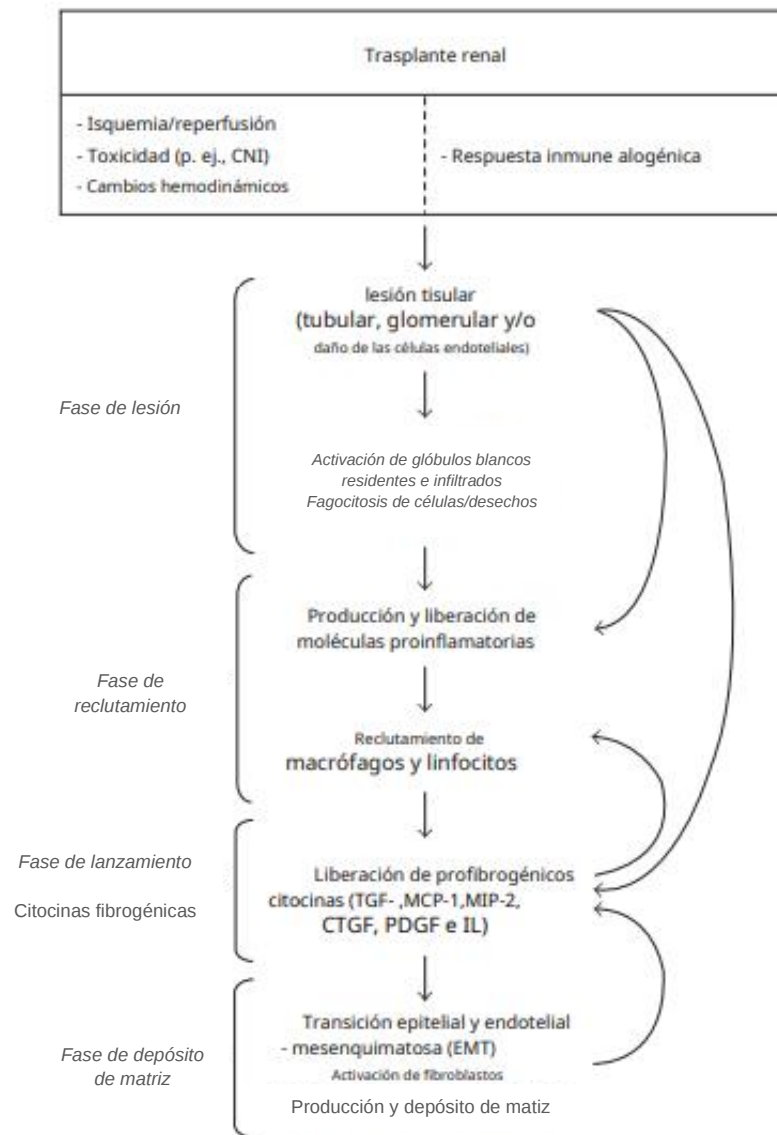


Figura 2. Mecanismos moleculares que conducen a la fibrosis en el trasplante renal.

Nota: Adaptado de Irina B, The Interplay between Inflammation and Fibrosis in Kidney Transplantation (2014) (18)

La inflamación también se ha señalado como distintivo del deterioro funcional del trasplante renal. La inflamación, especialmente cuando se asocia con fibrosis en las biopsias renales de vigilancia, es un factor de riesgo para el fracaso del trasplante a largo plazo, por lo tanto, es importante señalar el papel del tratamiento inmunosupresor; hay que evitar estrategias de minimización y reforzar acciones educativas para prevenir su incumplimiento, ya que en la actualidad este abordaje es eficaz para combatir la progresión de la fibrosis. (18)

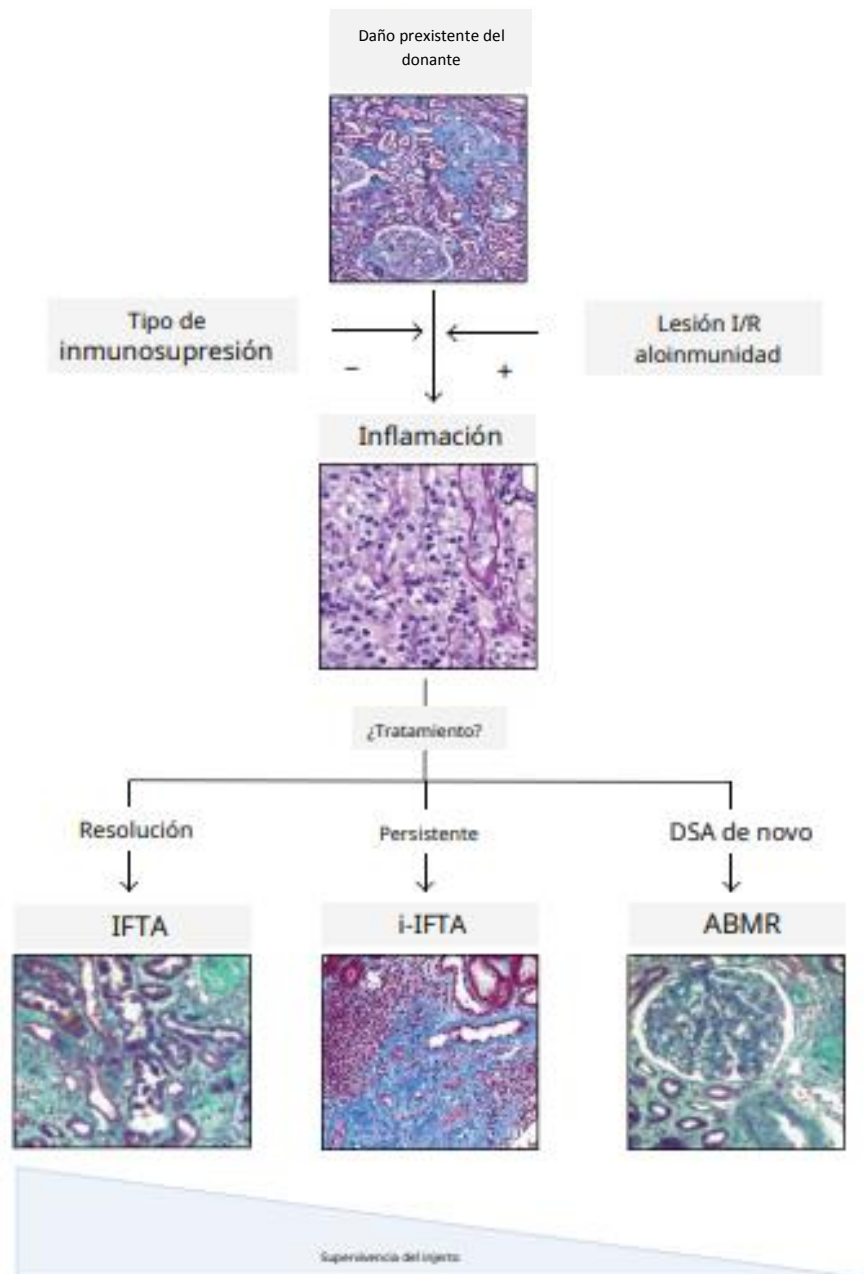


Figura 3. Progresión de la fibrosis después del trasplante renal.

Nota: Adaptado de Irina B, The Interplay between Inflammation and Fibrosis in Kidney Transplantation (2014) (18)

En resumen, la inflamación temprana se asocia con tres condiciones diferentes: fibrosis intersticial, fibrosis intersticial asociada con inflamación y rechazo crónico del aloinjerto y por otra parte la supervivencia del injerto se disminuye en pacientes con i-IFTA y

rechazo humoral crónico en comparación con pacientes con fibrosis quiescente. En la Figura 3, se muestra la relación entre los eventos que modulan la inflamación temprana después del trasplante y los diferentes fenotipos histológicos tardíos. (18)

RECHAZO AGUDO DEL TRASPLANTE

Los mecanismos de rechazo son:

- Rechazo hiperagudo: sólo humoral
- Rechazo subagudo: de predominio humoral, pero con algún grado de respuesta celular, porque probablemente hay información inmunológica
- Rechazo agudo: de predominio celular
- Rechazo mixto (19).

El rechazo agudo presenta cambios en la creatinina sérica frecuentemente asintomáticos. En casos severos se observa hematuria, oliguria, hipertensión arterial, dolor y aumento del tamaño del injerto renal (14).

Rechazo mediado por células T

Según la clasificación de Banff, las principales lesiones diagnósticas de rechazo agudo mediado por células T incluyen la inflamación intersticial (i), la tubulitis (t) y la arteritis de la íntima (v) y dentro de esta categoría encontramos el rechazo agudo y crónico.

El hallazgo usualmente encontrado es el infiltrado túbulo-intersticial de linfocitos T y macrófagos, y en menor número de linfocitos B, células plasmáticas y eosinófilos, edema intersticial e infiltración de túbulos (14).

Cambios Limítrofes

En cambios limítrofes se diagnostican cuando la inflamación intersticial y/o tubulitis son de grado leve y no alcanzan el umbral para el diagnóstico de rechazo, estos cambios son sospechosos para rechazo agudo, pero no es específico ya que se puede observar bajo otras condiciones. Es un proceso que se desarrolla gradualmente y se puede observar en biopsias de protocolo antes de los cambios clínicos (14).

Rechazo mediado por anticuerpos

Existen 3 categorías de cambios mediados por anticuerpos: C4d sin rechazo, rechazo mediado por anticuerpos agudo y rechazo mediado por anticuerpos crónico.

En lesiones activas o agudas las lesiones elementales son la inflamación de la microcirculación manifestada por glomerulitis (g), capilaritis peritubular (ptc) y microangiopatía trombótica (14).

RECHAZO CRÓNICO DEL TRASPLANTE

Desde el punto de vista clínico, este es el deterioro gradual de la función renal que algunas veces se acompaña de proteinuria variable e hipertensión, siendo el más frecuente, el rechazo humoral crónico activo (20).

Rechazo humoral crónico activo

La modificación constante de la definición del rechazo humoral crónico activo ha creado dificultades en su diagnóstico. El requerimiento de la evaluación mediante microscopía electrónica en todos los casos para determinar la multilaminación de los capilares peritubulares no está disponible en todos los hospitales.

Los criterios diagnósticos para el rechazo humoral crónico activo principalmente se resumen los siguientes puntos: evidencia morfológica de daño tisular, es decir, glomerulopatía del trasplante (cg>0) sin evidencia de microangiopatía trombótica crónica o glomerulonefritis, multilaminación de los capilares peritubulares mediante ME, fibrosis de la íntima de novo, evidencia de interacción reciente de los anticuerpos con el endotelio y evidencia serológica de la presencia de DSA contra antígenos HLA u otros antígenos (20).

Rechazo crónico mediado por células T crónico activo

Este se define como la presencia de fibrosis intimal con infiltración por células mononucleares de la neoíntima y está asociado con un episodio previo de rechazo celular agudo y a la utilización de una inmunosupresión insuficiente.

En los criterios diagnósticos para el rechazo celular mediado por células T crónico activo se clasifica como se observa en la **Tabla 4**.

IFTA / i-IFTA

La primera Conferencia de Banff en 1991 definió como NCI (nefropatía crónica del injerto) en los trasplantes de riñón con fibrosis intersticial significativa y atrofia tubular (IF/TA), esta no fue descriptiva para especificar la etiología. En 2005, en la octava conferencia de Banff, el término NCI se reemplaza por “fibrosis intersticial y atrofia tubular (IF/TA) sin evidencia de etiología específica”, este utilizado en la actualidad cuando el proceso subyacente no es claro. El IF/TA es la lesión final que se utiliza para mejorar la vigilancia del aloinjerto antes de que la lesión crónica cause fibrosis irreversible y junto con los cambios de la TFG (16).

Las células mononucleares que afectan activamente los túbulos se excluyen convencionalmente cuando se desarrolla IF/TA, lo que conduce a un diagnóstico insuficiente, la solución para dar cuenta de estas células alorreactivas "no contadas" dentro de las áreas IF/TA es puntuar i-IFTA, definida como inflamación dentro áreas de IF/TA e incluidas dentro del esquema Banff 2015, también se destaca que el i-IFTA también se puede observar en la nefropatía por el virus BK o en la enfermedad glomerular recurrente, el rechazo mediado por anticuerpos y la pielonefritis por ser una entidad inespecífica; pese a todo esto existen estudios donde el i-IFTA se asoció más frecuentemente con transcripciones genéticas de rechazo mediado por anticuerpos y pérdida final del injerto. Estudios recientes muestran que la inflamación en áreas de fibrosis se asocia a mal pronóstico y a la producción de anticuerpos donante específico de novo, por lo que puede ser considerada una respuesta aloinmune al injerto (5).

El i-IFTA está mediado por procesos crónicos de células T activas y se asocia con atrofia tubular progresiva y fibrosis intersticial secundaria, disfunción renal y deterioro histológico. El i-IFTA parece susceptible a un entorno de inmunosupresión eficaz y, cuando persiste, representa una expresión patológica de TCMR crónico (5).

Dos estudios de cohortes donde el i-IFTA fue un factor de riesgo para falla del aloinjerto tanto en las biopsias indicadas como en las biopsias de vigilancia, llevó a la incorporación de i-IFTA en el esquema de Banff (5).

Es así, que en Banff 2015 reconoce la inflamación intersticial en áreas escleróticas (i-FTA) para consignarlo en los nuevos informes de las biopsias de injerto renal como de valor pronóstico que debe ser cuantificado.

La inflamación temprana se asocia con tres condiciones diferentes, fibrosis intersticial, fibrosis intersticial asociada con inflamación y rechazo crónico del aloinjerto y la supervivencia del injerto se acorta en pacientes con i-IF/TA y rechazo humoral crónico en comparación con pacientes con fibrosis quiescente (21).

Las biopsias de aloinjertos renales de vigilancia seriada han demostrado que la inflamación subclínica temprana constituye un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis intersticial. Más recientemente, se ha observado que la inflamación persistente también se asocia con la progresión de la fibrosis y el rechazo humoral crónico, dos condiciones histológicas asociadas con una pobre supervivencia del aloinjerto (20).

En estudios de vigilancia con biopsias se asoció el rechazo celular subclínico con la progresión de la IF/TA, así que las biopsias protocolizadas después del trasplante pueden detectar este rechazo "subclínico". El enfoque para limitar la fibrosis y el fracaso del injerto estaría en la prevención, estos enfoques preventivos incluyen la detección y el manejo del rechazo, tanto celular como el humoral mucho antes de la detección clínica con la individualización de terapias inmunosupresoras en perfiles de alto riesgo inmunitario y el abordaje de la adherencia inadecuada al medicamento (16).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estadio terminal de la IRC es una patología de gran importancia, actualmente la Secretaría de Salud estima que 1 de cada 10 adultos padece de algún grado de insuficiencia renal crónica y desde el 2011 hasta ahora, en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” se han atendido mil pacientes en etapa avanzada, de estos 650 son atendidos en hemodiálisis, 300 diálisis peritoneal; del 2012 al 2022 se han realizado 209 trasplantes de riñón (22), esta representa la segunda enfermedad más costosa en su atención y tratamiento después de la diabetes (23), estos pacientes que reciben un injerto renal aún bajo las mejores condiciones pre y post trasplante son vulnerables al rechazo del tejido implantado produciendo la pérdida del órgano trasplantado e incluso la muerte del paciente.

El presente estudio busca contribuir a la investigación creciente que hay acerca del rechazo, como se explicó anteriormente este es el principal problema posterior al evento quirúrgico. Existen diversos estudios que han evaluado la inflamación y sus componentes morfológicos en distintas poblaciones, sin embargo, no hay estudios realizados en población mexicana, además existen actualizaciones periódicas de la clasificación de Banff por lo que es un tema en constante cambio, es importante definir si la inflamación se encuentra con mayor severidad en los casos de rechazo agudo o crónico y en los casos de alteraciones limítrofes con los cambios periódicos de esta clasificación.

La inflamación también se ha señalado como un sello distintivo del deterioro funcional del trasplante renal. La inflamación, especialmente cuando se asocia con fibrosis en las biopsias renales de vigilancia, es un factor de riesgo para el fracaso del trasplante a largo plazo (21), esto puede marcar una diferencia importante al momento de recibir un diagnóstico por el neuropatólogo ya que la detección oportuna de la inflamación evita la progresión de la fibrosis y el tratamiento suele ser por criterio del médico nefrólogo tratante, especialmente con lo que respecta a las alteraciones limítrofes no está justificado el tratamiento como en los casos donde sí existen componentes histológicos observables de rechazo.

JUSTIFICACIÓN

Magnitud del Problema Estudiado

La enfermedad renal crónica representa un grave problema de salud pública en México y el mundo. Al ser un trastorno de origen multifactorial y estar fuertemente asociado a las enfermedades crónicas, este padecimiento tiene un impacto indirecto en la morbilidad y mortalidad (24). En 2017, se reportó una prevalencia de ERC del 12.2% y 51.4 muertes por cada 100 mil habitantes en México (25).

Las tasas de mortalidad después del trasplante son más elevadas durante el primer año y están relacionadas con la edad: 2% para las edades de 18-34 años, 3% para las de 35-49 años y el 6.8% para las de mayores a 50 años. El estadio terminal de la IRC es una patología de gran importancia según la Secretaría de Salud, 1 de cada 10 adultos padece de algún grado de insuficiencia renal crónica desde el 2011 hasta ahora.

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” del estado de Michoacán, se han atendido a pacientes en etapa avanzada de insuficiencia renal, de estos 650 son atendidos en hemodiálisis, 300 diálisis peritoneal; del 2003 a la fecha que inició el programa de trasplantes se han llevado a cabo 250 trasplantes de riñón (1), representa la segunda enfermedad más costosa en su atención y tratamiento después de la diabetes (23).

Trascendencia

La ERC en México está teniendo un gran impacto en las finanzas de las instituciones y en la economía de las familias; en 2014, el gasto en salud anual medio por persona para esta patología se estimó en 8,966 dólares estadounidenses en la Secretaría de Salud (26).

El trasplante renal con éxito es en la actualidad y desde hace años la terapia de elección para la mayoría de las causas de insuficiencia renal en la que está indicado, pues mejora la calidad de vida y supervivencia de los pacientes (1).

La monitorización histológica del injerto renal es una herramienta imprescindible en la investigación clínica en trasplante renal. Existen estudios que reflejan que el concepto de que i-IFTA está mediado por procesos celulares T activos crónicos y se asocia con atrofia tubular progresiva y fibrosis intersticial secundaria, disfunción renal y deterioro histológico,

lo cual puede ayudar a la determinación de una inmunosupresión eficaz y esto a su vez mayor sobrevida del injerto renal (6).

La progresión de i-IFTA en grados histológicos se correlaciona con menor sobrevida del injerto a corto o largo plazo; sin embargo, no existen estudios realizados en México.

La principal meta en el trasplante renal es lograr la mayor y mejor sobrevida del injerto y del paciente por lo que resulta importante la realización de biopsias protocolizadas como parte del seguimiento en el periodo postrasplante con la finalidad de tener diagnósticos precisos para el tratamiento pertinente y procurar la conservación del injerto renal.

Vulnerabilidad

Esta investigación no desarrolla los temas relacionados a factores de riesgo pre trasplante de donador y receptor, complicaciones pre, intra y postoperatorias y otras variables clínicas, así como otras alteraciones histológicas no asociadas al rechazo como la toxicidad por medicamentos, ya que el principal objetivo es identificar el grado de inflamación y fibrosis intersticial en los casos de rechazo de trasplantados de riñón independientemente de los factores antes mencionados, lo que en gran medida mejora la capacidad de resolución del médico nefrólogo tratante para cambios terapéuticos y estimación de la sobrevida del injerto e incluso abre pautas para investigaciones futuras ya que actualmente existe un hueco de conocimiento en este tema.

Factibilidad

El presente proyecto al ser retrospectivo, el principal recurso material son los expedientes clínicos, lo que permite la obtención de la información en cualquier momento y en un periodo de máximo 2 meses para el trabajo de campo, se utiliza una hoja de recolección que facilita la recolección de los mismos, en cuestión de los diagnósticos histológicos se cuenta con los reportes de las biopsias renales al alcance, ya que el área de nefropatología tiene como rutina diagnostica la realización de biopsias a los pacientes en protocolo de donación de este hospital por lo que no se necesitan recursos externos e internos para esto, así mismo se cuenta con asesoría de especialistas por la delimitación del tema en el área específica de nefropatología del área de trasplantes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias en el grado de inflamación intersticial entre los distintos tipos de rechazo en pacientes con trasplante renal?

OBJETIVOS

General

Comparar el grado de inflamación intersticial entre los distintos tipos de rechazo en pacientes con trasplante renal del Hospital General “Dr. Miguel Silva” del estado de Michoacán.

Específicos

- A. Identificar las biopsias de injerto renal con diagnóstico de rechazo agudo o crónico ya sea mediado por células T o por anticuerpos en pacientes con trasplante renal.
- B. Identificar características clínicas de los pacientes que presentan algún tipo de rechazo del injerto renal.
- C. Comparar la fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA) y la inflamación en áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular (i-IFTA) de la actualización de Banff en 2015, entre los diferentes tipos de grupos (rechazo crónico activo mediado por anticuerpos, rechazo activo mediado por anticuerpos, alteraciones limítrofes, rechazo mediado por células T agudo, rechazo crónico activo mediado por células T, rechazo crónico activo mediado por células T y rechazo mixto).
- D. Evaluar el grado de inflamación total, fibrosis intersticial y atrofia tubular en los diferentes tipos de rechazo de injerto renal.

HIPÓTESIS

Hipótesis alternativa (Ha): Existen diferencias en el grado de inflamación intersticial entre los distintos tipos de rechazo en pacientes con trasplante renal.

Hipótesis Nula (Ho): No existen diferencias en el grado de inflamación intersticial entre los distintos tipos de rechazo en pacientes con trasplante renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y clasificación del estudio

Estudio retrospectivo, observacional y comparativo, de cohorte transversal.

Población

Pacientes trasplantados del Hospital General “Dr. Miguel Silva” del estado de Michoacán, que presentaron algún tipo de rechazo de injerto en su reporte de biopsia.

Muestra

Pacientes trasplantados de riñón clasificados mediante Banff con algún tipo de rechazo en los reportes de biopsias del periodo de enero del 2012- diciembre del 2022 que recibieron atención médica en Hospital General “Dr. Miguel Silva” del estado de Michoacán.

Criterios de inclusión

Pacientes trasplantados que presentan algún tipo de rechazo en biopsias de injerto renal en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” del estado de Michoacán, que cuenten con expediente clínico completo y diagnosticados mediante la clasificación de Banff dentro del periodo de enero del 2012 – diciembre del 2022.

Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico normal o cambios inespecíficos, fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de etiología específica, otras alteraciones no asociadas al rechazo y nefropatía por poliomavirus.

Criterios de eliminación

1. Pacientes con datos incompletos en el reporte de biopsia.
2. Pacientes con expediente clínico incompleto.

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Tabla 5. Definición de variables y unidades de medida

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
1.-Identificar biopsias de injerto renal con diagnóstico de rechazo agudo o crónico mediado por células T o cambios mediados por anticuerpos en pacientes con trasplante renal	Cambios mediados por anticuerpos	Cualitativa Nominal Politómica	Categoría 2 - Rechazo activo mediado por anticuerpos - Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos - C4d sin evidencia de rechazo
	Alteraciones limítrofes (Sospechoso a rechazo mediado por células T)	Cualitativa Nominal Politómica	Categoría 3
	Rechazo mediado por células T	Cualitativa Nominal Politómica	4 b. Rechazo mediado por células T agudo 4 a. Rechazo crónico activo mediado por células T
	Criterios morfológicos de Banff	Cualitativa Nominal Politómica	- Tubulitis (t) - Infiltrado inflamatorio intersticial en áreas no fibróticas (i) - Glomerulonefritis aguda del trasplante (g) - Marginación de células inflamatorias en capilares peritubulares (ptc) - Depósitos de C4d por inmunofluorescencia (C4d) - Hialinosis arteriolar circunferencial o focal (ah) - Inflamación vascular (v)

			- Glomerulopatía del trasplante (cg) - Fibrosis intersticial (ci) - Atrofia tubular (ct) - Fibrosis subintimal (cv) - Incremento de matriz Mesangial (mm) - Inflamación en el intersticio fibrótico (i-IFTA) - Infiltrado inflamatorio total (ti)
	Grado de alteración histológica	Cualitativa ordinal	Grados: 0,1,2,3 y 4 (criterio específico)
2.-Identificar características clínicas (edad, género, tipo de donador, etc.) de los pacientes con diagnóstico de rechazo de injerto renal	Edad	Cuantitativa Numérica continua	Años
	Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	- Femenino - Masculino
	Tipo de donador	Cualitativa Nominal dicotómica	- Donador vivo - Donador cadavérico
	Fecha de trasplante	Cuantitativa Numérica continua	Día/Mes/Año
	Tipo de Biopsia	Cualitativa Nominal dicotómica	- Biopsia protocolizada - Biopsia Indicada
	Causa de ERC	Cualitativa Nominal Politómica	- Hipertensión arterial sistémica - Diabetes mellitus tipo 2 - Lupus eritematoso sistémico
	Creatinina al momento de la biopsia y creatinina basal	Cuantitativa Numérica continua	Creatinina (mg/dL)
	Enfermedades asociadas	Cualitativa Nominal Dicotómica	- Hipertensión arterial sistémica - Diabetes mellitus tipo 2

3. Comparar la inflamación en áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular y el i-IFTA de la actualización de Banff en 2017, entre los diferentes tipos de grupos (rechazo crónico activo mediado por anticuerpos, rechazo activo mediado por anticuerpos, alteraciones limítrofes, rechazo mediado por células T agudo, rechazo crónico activo mediado por células T, rechazo crónico activo mediado por células T y rechazo mixto)	Grado de IFTA Banff 2015	Cualitativa ordinal	IFTA-0: <5% del área cortical involucrada IFTA-1: 6-25% del área cortical involucrada IFTA-2: 26-50% del área cortical involucrada IFTA-3: >50% del área cortical involucrada Nivel de medición: en grados (0,1,2,3)
	Grado de i-IFTA Banff 2017	Cualitativa ordinal	i-IFTA 0 <10% de la corteza i- IFTA 1 10-25% del parénquima fibrótico con inflamación i- IFTA 2 26-50% i- IFTA 3 >50% Nivel de medición: en grados (0,1,2,3)
4. D. Evaluar el grado de inflamación total, atrofia tubular y fibrosis intersticial en los diferentes tipos de rechazo.	Atrofia tubular	Cualitativa ordinal	ct0: sin atrofia ct1: ≤25% ct2: 26-50% ct3: >50% =3 Nivel de medición: en grados (0,1,2,3)
	Fibrosis intersticial	Cualitativa ordinal	ci0: Fibrosis ≤ 5% del área cortical ci1: 6-25% del área cortical, leve ci2: 26-50% moderada ci3: >50% Nivel de medición: en grados (0,1,2,3)
	Infiltrado Inflamatorio total	Cualitativa ordinal	ti 0: <10% =0 ti1: 10-25% =1 ti2: 26-50% =2 ti3: >50% =3 Nivel de medición: en grados (0,1,2,3)

Definiciones operacionales

- **Categorías diagnósticas para biopsia de injerto renal:** Diagnóstico de rechazo de injerto renal evidenciado en expediente clínico:

Rechazo activo mediado por anticuerpos, rechazo crónico activo mediado por anticuerpos, rechazo mediado por células T agudo y rechazo crónico activo mediado por células T.

- **Edad:** años cumplidos en el momento del reporte de la biopsia.
- **Sexo:** el sexo es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.
- **Comorbilidad asociada:** Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, enfermedad renal crónica junto con diabetes mellitus o hipertensión arterial.
- **Causa de enfermedad renal crónica:** causa reportada en el expediente clínico por la cual el paciente desarrolló ERC, ya sea diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, glomerulopatía, hipertensión arterial sistémica o causa desconocida.
- **Tipo de biopsia:** Biopsia renal indicada cuando hay deterioro de la función renal; biopsia renal protocolizada monitorizar 0, 3, 6, 12 y 24 meses para dar seguimiento para valorar la progresión de las lesiones crónicas.
- **Creatinina basal:** cálculo de la creatinina basal a partir de la ecuación MDRD en miligramos por decilitro, reportados en el expediente clínico.
- **Creatinina al momento de la biopsia renal:** creatinina expresada en miligramos por decilitro en el momento de la toma de la biopsia renal.
- **Tipo de Donador:** Tipo de donador del riñón trasplantado reportado en el expediente clínico de donador vivo y de donador cadavérico.
- **Grado de i-IFTA:** inflamación intersticial dentro parénquima sin cicatrices, patrón histológico que evalúa la infiltración de células inflamatorias en áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular en el área cortical, Banff 2017: i-IFTA 1: 10-25%, i-IFTA 2: 26-50% y i-IFTA 3: >50%.
- **Grado de IFTA:** Fibrosis intersticial y atrofia tubular, patrón histológico que evalúa la extensión de fibrosis intersticial y atrofia tubular en el área cortical, Banff 2013: IFTA-0: <5% del área cortical involucrada, IFTA-1: 6-25% del área cortical involucrada, IFTA-2: 26-50% del área cortical involucrada, e IFTA-3: >50% del área cortical involucrada.
- **Infiltrado inflamatorio total (ti):** Incluye toda la inflamación cortical, tanto subcapsular, perivascular, nodular y áreas fibróticas: ti0: <10% de la corteza, ti1: 10-25%, ti2: 26-50% y ti3: >50%.

- **Fibrosis intersticial (ci):** Criterio cuantitativo de fibrosis intersticial, es decir, el porcentaje de la corteza con fibrosis: ci0: Fibrosis $\leq$ 5% del área cortical, ci1: 6-25% del área cortical, leve, ci2: 26-50% moderada, ci3: $>$ 50%.
- **Atrofia tubular (ct):** Porcentaje de corteza con túbulo atrofico: ct0: sin atrofia, ct1: $\leq$ 25%, ct2: 26-50% y ct3: $>$ 50%.
- **Infiltrado inflamatorio total (ti):** Este incluye toda la inflamación cortical, tanto subcapsular, perivascular, nodular y áreas fibróticas: ti0: $<$ 10% de la corteza, ti1: 10-25%, ti2: 26-50%, ti3: $>$ 50%.

SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La búsqueda bibliográfica se consultó en los buscadores de Pubmed, American Journal of Transplantation, Elsevier y páginas gubernamentales que tuvieran información sobre antecedentes, definiciones, epidemiología, diagnóstico de rechazo del injerto renal.

La información de los pacientes y patrones morfológicos de las biopsias que presentaron rechazo de injerto renal fueron tomados de la base de datos y de reportes de biopsia que se encuentran en Nefropatología del Hospital “Dr. Miguel Silva” de Michoacán y los datos clínicos fueron recabados de los expedientes clínicos, a partir de los datos obtenidos en la hoja de recolección se vaciaron dichos datos en formato de Excel de forma electrónica. Para los resultados, se realizó el análisis estadístico a través del programa SPSS versión 22.

Procesamiento de la información:

1. Se revisó en la base de datos de pacientes trasplantados, se seleccionaron los reportes de biopsia renal de la población que presentaron rechazo del injerto.
2. Se recopilaron los datos clínicos y morfológicos de los reportes que se encontraron en el expediente clínico y se cuidó la integridad física de los expedientes médicos.
3. En la base de datos se codificaron los nombres para garantizar el anonimato y solo el investigador tuvo acceso a la base de datos.
4. Se analizaron características generales de nuestra población.
5. Se clasificó nuestra población en 5 grupos para la comparación.

6. Se compararon las variables de estudio al evaluar el grado de inflamación entre los 5 grupos: rechazo agudo mediado por células T; rechazo agudo mediado por anticuerpos; rechazo crónico mediado por anticuerpos; rechazo crónico por células T y alteraciones limítrofes.
7. Se consideró para el componente humoral: el rechazo crónico activo mediado por anticuerpos y el rechazo activo mediado por anticuerpos y para el componente celular: el rechazo mediado por células T agudo, rechazo crónico activo mediado por células T y el rechazo mixto.
8. Finalmente se analizaron los datos obtenidos y se redactaron las conclusiones.

Análisis estadístico

El diseño de estudio fue de cohorte retrospectiva, analítica, transversal. Las variables categóricas se expresaron como proporción y las variables numéricas se expresaron como media y desviación estándar. Para el análisis de las diferencias entre los distintos grupos de rechazo utilizamos la prueba Chi cuadrada en caso de variables categóricas, y la prueba Kruskal Wallis en el caso de variables numéricas.

Consideramos estadísticamente significativo a un valor de p menor de 0.05. Los datos fueron analizados en el programa IBM SPSS Statistics Base versión 26.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo se realizó de acuerdo con lo dispuesto en la ley general de salud, en materia de investigación en salud que se publicó en el diario oficial de la federación del 16 de noviembre 2011.

El estudio se apegó a los principios de la asamblea médica mundial para la investigación en seres humanos establecidos en la declaración de Helsinki.

El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del consentimiento informado.

Se consideró prioritario el principio de confidencialidad, en el que se respetó la información personal del paciente que fue codificada en cualquier momento de esta investigación, así como en la recolección, la difusión y la publicación de los resultados y de los datos tomados de los expedientes clínicos, todo esto siguiendo la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos:

Para efectos de manejo de información dentro del expediente clínico se deberá tomar en cuenta lo siguiente:

“Cuando se trate de la publicación o divulgación de datos personales contenidos en el expediente clínico, para efectos de literatura médica, docencia, investigación o fotografías, que posibiliten la identificación del paciente, se requerirá la autorización escrita del mismo, en cuyo caso, se adoptarán las medidas necesarias para que éste no pueda ser identificado (27).

El proyecto se envió para su revisión por parte del Comité de Ética en Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y de la Universidad Vasco de Quiroga, el cual fue aprobado por dichas autoridades con observaciones.

RESULTADOS

Se recopilaron 702 reportes de pacientes obtenidos de la base de datos de biopsias de injerto renal, las cuales se reportaron entre el periodo del 5 de enero del 2012 al 18 de enero del 2023 de los pacientes trasplantados renales que llevan seguimiento en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, de estos reportes se excluyeron 440 reportes que presentaron diagnósticos diferentes a rechazo de injerto renal y cambios limítrofes, se seleccionaron 262 biopsias para el estudio final de los cuales se eliminaron 8 reportes que tenían expediente clínico incompleto y 2 no contaban con criterios morfológicos en físico de la clasificación de Banff, quedando un total de 252 (35.9%) reportes de biopsia para el análisis final (**Figura 4**). De los 252 pacientes incluidos para el análisis se obtuvieron 6 grupos, los cuales se dividieron de la siguiente forma:

Grupo 1.- Rechazo crónico activo mediado anticuerpos.

Grupo 2.- Rechazo activo mediado por anticuerpos.

Grupo 3.- Alteraciones limítrofes.

Grupo 4.- Rechazo mediado por células T agudo.

Grupo 5.- Rechazo crónico activo mediado por células T.

Grupo 6.- Rechazo mixto, (rechazo mediado por anticuerpos y por células T).

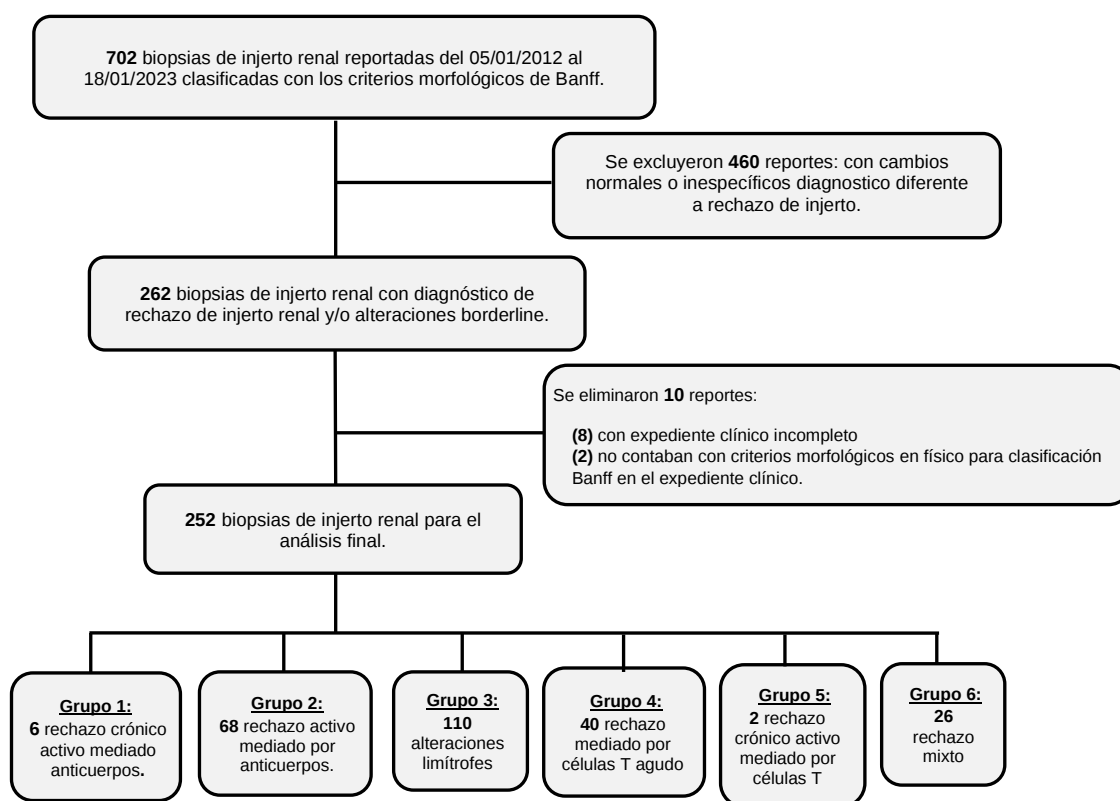


Figura 4. Flujograma de estudio.

En la tabla 6 se muestran las características basales de los 252 pacientes. La media para la edad en total para todos los grupos con rechazo y alteraciones limítrofes fue de 30 años $\pm$ 10.34, de los cuales 94 (37.3%) fueron pacientes de sexo femenino, para el tipo de biopsia predominaron las biopsias indicadas 229 (90.8%), respecto a las enfermedades crónico-degenerativas se presentó en más pacientes la HAS 54 (21.4%); dentro de las causas de ERC la etiología desconocida se presentó en 197 (78.1%) pacientes, el injerto de DC 143 (56.7%) predominó respecto a los pacientes que recibieron injerto de DV 109 (43.6%); respecto al diagnóstico de rechazo, las alteraciones limítrofes se presentaron en 110 (43.6%) pacientes, rechazo activo mediado por anticuerpos en 68 (26.8%), rechazo mediado por células T agudo 40 (15.8%), rechazo mixto 26 (10.3%), rechazo crónico activo mediado por anticuerpos 6 (2.3%) y finalmente el rechazo crónico activo mediado por células T 2 (0.7%).

Tabla 6. Características basales de la población.

Variables	TOTAL N= 252
Edad (años $\pm$ DE)	30 $\pm$ 10.34
Sexo Femenino N (%)	94 (37.30)
Tipo de biopsia	
Protocolizada	23 (9.12)
Indicada	229(90.87)
Creatinina (mg/dl $\pm$ DE)	
Creatinina basal	1.04 $\pm$ 0.3
Creatinina al momento de la biopsia	1.4 $\pm$ 2.0
Enfermedades crónico-degenerativas N (%)	
Diabetes mellitus tipo 2	15 (5.95)
Hipertensión arterial sistémica	54 (21.42)
Causa de ERC N (%)	
Diabetes mellitus tipo 2	2 (0.79)
Hipertensión arterial sistémica	49 (19.44)
Lupus eritematoso sistémico	1 (0.39)
Glomerulopatía	3 (1.19)
Desconocida	197 (78.17)
Tipo de donador N (%)	
DV	109 (43.25)
DC	143 (56.74)
Diagnóstico de rechazo n (%)	
Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos	6 (2.38)
Rechazo activo mediado por anticuerpos	68 (26.98)
Alteraciones limítrofes	110 (43.65)
Rechazo mediado por células T agudo	40 (15.87)
Rechazo crónico activo mediado por células T	2 (0.79)
Rechazo mixto	26 (10.31)
ERC: ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DV: DONADOR VIVO DC: DONADOR CADAVERÍCO RECHAZO MIXTO: RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS Y RECHAZO POR CÉLULAS T.	

En la tabla 7 se pueden observar las características basales entre los 6 grupos de estudio. Los pacientes del grupo de rechazo crónico activo mediado por anticuerpos presentaban una media de edad de 35 ± 10.1 , el grupo de rechazo activo mediado por anticuerpos con una media de 32 ± 9.2 , respecto al grupo de alteraciones limítrofes tuvo una media de 30 ± 11.1 , en el grupo de rechazo mediado por células T agudo la media fue de 28 ± 10.6 , para el grupo de rechazo crónico activo mediado por células T media de 29 ± 7.7 y en el grupo de rechazo mixto fue de 31 ± 9.2 . No se encontraron diferencias significativas entre los 6 grupos para la edad y el sexo. Para el tipo de biopsia, tanto en la biopsia protocolizada y la biopsia indicada se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.003$), predominó la biopsia indicada en un 90.8 % para el diagnóstico de cualquier tipo de rechazo de componente celular o humoral y las alteraciones limítrofes. Respecto a la creatinina, la creatinina basal entre los distintos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0.018$), a diferencia de la creatinina al momento de la biopsia, respectivamente por grupos; la creatinina basal fue significativamente mayor en el grupo de rechazo mixto versus rechazo activo mediado por células T agudo (1.37 ± 1.02 vs 1.17 ± 0.33 , $p=0.009$) en el grupo de alteraciones limítrofes fue significativamente mayor versus rechazo mixto ($1.31 \pm .35$ vs 1.37 ± 1.02 , $p=0.005$), también en el grupo de rechazo mixto vs versus rechazo activo mediado por anticuerpos fue estadísticamente mayor (1.37 ± 1.02 vs 1.15 ± 0.36 , $p=0.019$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de donador. Para las enfermedades crónico-degenerativas predominó la HAS entre los 6 grupos de estudio ($p=0.00006$), 12.6% se presentó en el grupo de las alteraciones limítrofes entre el resto de los grupos. En la causa de la enfermedad renal crónica, la etiología desconocida representó el 78.1% de las demás etiologías, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre los 6 grupos ($p=0.00003$).

Tabla 7. Características basales de la población por grupos

VARIABLES	RECHAZO CRÓNICO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS. N=6	RECHAZO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS. N=68	ALTERACIONES LÍMITROFES N=110	RECHAZO MEDIADO POR CÉLULAS T AGUDO N=40	RECHAZO CRÓNICO ACTIVO MEDIADO POR CÉLULAS T N=2	RECHAZO MIXTO* N=26	VALOR DE P
Edad (años ± DE)	35 ± 10.14	32 ± 9.26	30 ± 11.12	28 ± 10.62	29 ± 7.77	31 ± 9.29	NS
Sexo Femenino n (%)	3 (50.0)	30 (31.91)	38 (34.5)	11 (27.5)	0 (0)	12 (46.1)	NS
Tipo de biopsia n (%)							
Protocolizada	0 (0)	2 (2.9)	19 (17.2)	2 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0.003 **
Indicada	6 (100)	66 (97.0)	91 (82.7)	38 (95.0)	2 (100)	26 (100)	0.003 ***
Creatinina							
Creatinina basal	1.41 ± .68	1.15 ± .36	1.31 ± .35	1.17 ± .33	0.9 ± 1.02	1.37 ± 1.02	0.018 ^{abc}
Creatinina al momento de la biopsia	2.40 ± .30	1.77 ± .68	1.47 ± .49	2.7 ± 3.1	4.75 ± .90	1.02 ± .37	NS
Tipo de donador n (%)							
DV	3 (50.0)	33 (48.5)	43 (39.0)	17 (42.5)	2 (100)	11 (42.3)	NS
DC	3 (50.0)	35 (51.4)	67 (60.9)	23 (57.5)	0 (0)	15 (57.6)	NS
Enfermedades crónico-degenerativas n (%)							
Diabetes mellitus tipo 2	2 (33.3)	3 (4.4)	6 (5.4)	2 (5)	0 (0)	2 (7.6)	NS
Hipertensión arterial sistémica	5 (83.3)	8 (11.7)	32 (29.0)	7 (17.5)	0 (0)	2 (7.6)	0.00006
Causa de ERC n (%)							
Diabetes mellitus tipo 2	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Hipertensión arterial sistémica	5 (83.3)	7 (10.2)	28 (25.4)	7 (17.5)	0 (0)	2 (7.6)	0.0002
Lupus eritematoso sistémico	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Glomerulopatía	0 (0)	0 (0)	3 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Desconocida	1 (16.6)	59 (86.7)	78 (70.9)	33 (82.5)	2 (100)	24 (92.3)	0.00003
ERC: Enfermedad Renal Crónica DV: Donador vivo DC: Donador cadavérico *Rechazo mixto: rechazo mediado por anticuerpos y rechazo por células T. **Total=23 (9.1%) ***Total=229 (90.8%) ^a La creatinina basal fue significativamente mayor en el grupo de Rechazo mixto versus Rechazo activo mediado por células T agudo (1.37 ± 1.02 vs 1.17 ± .33, p=0.009) ^b La creatinina basal fue significativamente mayor en el grupo de Alteraciones limítrofes versus Rechazo mixto (1.31 ± .35 vs 1.37 ± 1.02, p=0.005) ^c La creatinina basal fue significativamente mayor en el grupo de Rechazo mixto versus Rechazo activo mediado por anticuerpos (1.37 ± 1.02 vs 1.15 ± .36, p=0.019)							

En la tabla 8 se muestra el grado de atrofia tubular y fibrosis intersticial entre los distintos grupos de rechazo y alteraciones limítrofes, en la categoría diagnóstica de Banff para grado de IFTA-0 (59.5%) versus los grados de IFTA 1-3 (40.4%) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, el IFTA-1 (28.2%) y el IFTA-3 (3.6%) predominó más en las alteraciones limítrofes respecto al resto de los grupos con una significancia estadística de p=0.010 y p=0.004 respectivamente.

Tabla 8. Atrofia tubular y fibrosis intersticial por grupos

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS DE BANFF	RECHAZO CRÓNICO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS. N=6	RECHAZO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS N=68	ALTERACIONES LÍMITROFES N=110	RECHAZO MEDIADO POR CÉLULAS T AGUDO N=40	RECHAZO CRÓNICO ACTIVO MEDIADO POR CÉLULAS T N=2	RECHAZO MIXTO* N=26	TOTAL N= 252	VALOR DE P
IFTA-0	3 (50.0)	43 (63.2)	63 (57.3)	22 (55.0)	2 (100)	17 (65.4)	150 (59.5)	NS
IFTA-1	1 (16.7)	18 (26.5)	31 (28.2)	12 (30.0)	0 (0)	6 (23.1)	68 (27.0)	0.010
IFTA-2	0 (0)	4 (5.9)	12 (10.9)	6 (15.0)	0 (0)	2 (7.7)	24 (9.5)	NS
IFTA-3	2 (33.3)	3 (4.4)	4 (3.6)	0 (0)	0 (0)	1 (3.8)	10 (4.0)	0.004
IFTA grados 1-3:	3 (50.0)	25 (36.7)	47 (42.7)	18 (45.0)	0 (0)	9 (34.6)	102 (40.4)	NS
IFTA: atrofia tubular y fibrosis intersticial IFTA -0: <5% del área cortical involucrada, IFTA-1: 6-25% del área cortical involucrada, IFTA-2: 26-50% del área cortical involucrada, IFTA-3: >50% del área cortical involucrada *RECHAZO MIXTO: RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS Y RECHAZO POR CÉLULAS T.								

En la tabla 9 se evaluó el grado de fibrosis intersticial en los distintos grupos de estudio, existe una tendencia a tener el grado de fibrosis intersticial ci 0 y los grados de ci 1-3 (p=0.052).

Tabla 9. Fibrosis Intersticial por grupos

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS DE BANFF	RECHAZO CRÓNICO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS N=6	RECHAZO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS N=67	ALTERACIONES LIMÍTROFES N=110	RECHAZO MEDIADO POR CÉLULAS T AGUDO N=39	RECHAZO CRÓNICO ACTIVO MEDIADO POR CÉLULAS T N=2	RECHAZO MIXTO* N=26	TOTAL N=250	VALOR DE P
ci0	3 (50.0)	44 (65.7)	68 (61.8)	21 (53.8)	2 (100)	19 (73.1)	157 (62.8)	0.052
ci1	1 (16.7)	17 (25.4)	31 (28.2)	14 (35.9)	0 (0)	4 (15.4)	67 (26.8)	NS
ci2	1 (16.7)	4 (6.0)	8 (7.3)	4 (10.3)	0 (0)	2 (7.7)	19 (7.6)	NS
ci3	1 (16.7)	2 (3.0)	3 (2.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.8)	7 (2.8)	NS
ci grados 1-3	3 (50.0)	23 (34.3)	42 (38.1)	18 (46.15)	0 (0)	7 (26.9)	93 (37.2)	0.052
ci: fibrosis intersticial por grupos ci0: fibrosis ≤ 5% del área cortical, ci1: 6-25% del área cortical, leve, ci2: 26-50% moderada. ci3: >50% *RECHAZO MIXTO: RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS Y RECHAZO POR CÉLULAS T.								

En la tabla 10 se evaluó el grado de atrofia tubular entre los distintos grupos, solo el grado ct3 respecto a los demás grados de atrofia tubular fue estadísticamente significativo entre los grupos (p=0.004).

Tabla 10. Atrofia tubular por grupos

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS DE BANFF	RECHAZO CRÓNICO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS N=6	RECHAZO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS N=68	ALTERACIONES LIMÍTROFES N=108	RECHAZO MEDIADO POR CÉLULAS T AGUDO N=40	RECHAZO CRÓNICO ACTIVO MEDIADO POR CÉLULAS T N=2	RECHAZO MIXTO* N=26	TOTAL N=250	VALOR DE P
ct0	3 (50.0)	46 (67.6)	62 (57.4)	22 (55.0)	2 (100)	17 (65.4)	152 (60.8)	NS
ct1	1 (16.7)	17 (25.0)	31 (28.7)	13 (32.5)	0 (0)	6 (23.1)	68 (27.2)	NS
ct2	0 (0)	2 (2.9)	11 (10.2)	5 (12.5)	0 (0)	2 (7.7)	20 (8.0)	NS
ct3	2 (33.3)	3 (4.4)	4 (3.7)	0 (0)	0 (0)	1 (3.8)	10 (4.0)	0.004
ct grados 1-3	3 (50.0)	22 (32.3)	46 (42.5)	18 (45.0)	0 (0)	9 (34.61)	98 (39.2)	NS
ct: atrofia tubular ct0: sin atrofia, ct1: ≤25%, ct2 :26-50%, ct3: >50% *RECHAZO MIXTO: RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS Y RECHAZO POR CÉLULAS T.								

En la tabla 11 se evaluó el grado de infiltrado inflamatorio total por grupos. En la categoría de Banff para el infiltrado inflamatorio total ti0 (16.4%) versus los grados ti1-3 (83.5%), se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos (p=0.006) y se presentó con mayor frecuencia en las alteraciones limítrofes (39.3%) para los grados de ti 1-3. Específicamente para el grado ti0 fue mayor en el grupo de rechazo activo mediado por anticuerpos (63.6%) (p=0.006), para el grado ti 1 se encontraron

diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos ($p=0.0001$), en el cual predominó en las alteraciones limítrofes (50.8%), también se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el grado ti 2 entre los distintos grupos ($p=0.00003$), en esta categoría predomina el grupo de rechazo mediado por células T agudo (39.0%) y por último en la categoría ti 3 también presentó diferencias estadísticamente significativas respecto a los grupos ($p=0.0005$), en este grado predominó el grupo de rechazo mixto (42.9%).

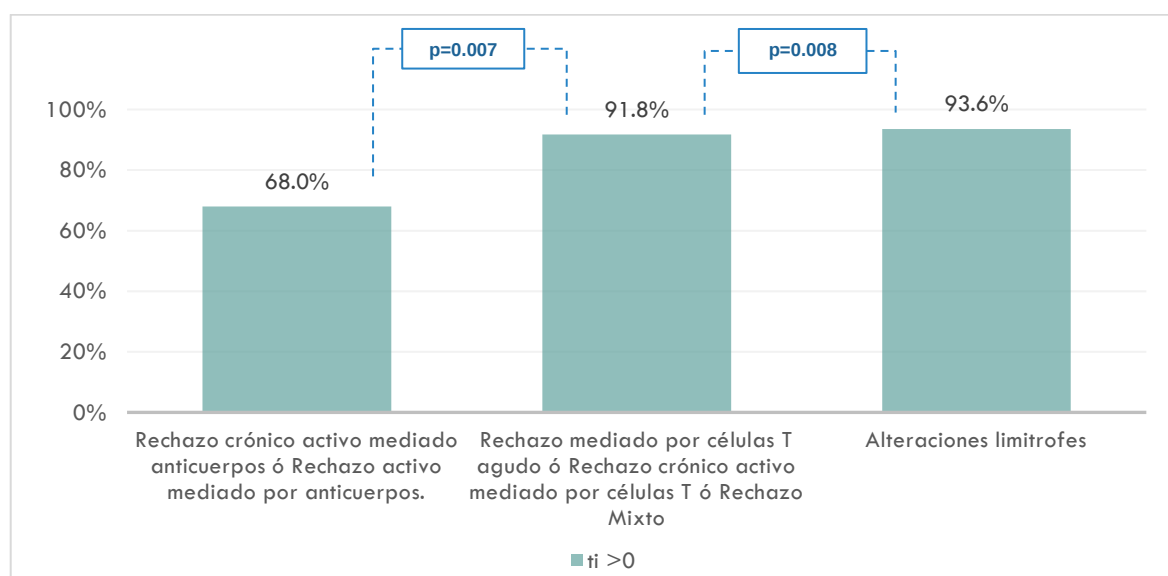
Tabla 11. Infiltrado inflamatorio total por grupos

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS DE BANFF	RECHAZO CRÓNICO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS N=5	RECHAZO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS N=45	ALTERACIONES LIMÍTROFES N=47	RECHAZO MEDIADO POR CÉLULAS T AGUDO N=22	RECHAZO CRÓNICO ACTIVO MEDIADO POR CÉLULAS T N=1	RECHAZO MIXTO* N=14	TOTAL N=134	VALOR DE P
ti0	2 (40.0)	14 (31.1)	3 (6.4)	2 (9.1)	0 (0)	1 (7.1)	22 (16.4)	0.006
ti1	2 (40.0)	22 (48.9)	29 (61.7)	1 (4.5)	0 (0)	3 (21.4)	57 (42.5)	0.0001
ti2	0 (0)	7 (15.6)	13 (27.7)	16 (72.7)	1 (100)	4 (28.6)	41 (30.6)	0.00003
ti3	1 (20.0)	2 (4.4)	2 (4.3)	3 (13.6)	0 (0)	6 (42.9)	14 (10.4)	0.0005
ti grados 1-3	3 (60.0)	31 (68.8)	44 (93.6)	20 (90.9)	1 (100)	13 (92.8)	112 (83.5)	0.006

ti: infiltrado inflamatorio total por grupos
ti0:<10%, ti1:10-25%, ti2:26-50%, ti3:>50%
*RECHAZO MIXTO: RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS Y RECHAZO POR CÉLULAS T.

En la figura 3 se muestra la comparación del infiltrado inflamatorio total entre el componente humoral (68.0%, de un conjunto de 50) versus el componente celular (91.8%, de un conjunto de 37) y alteraciones limítrofes (93.6% de un conjunto de 47) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.007$ y $p=0.008$).

Figura 5. Infiltrado inflamatorio total en Rechazo con componente Humoral vs Celular



En la tabla 11 se evaluaron los grados de inflamación en áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular i-IFTA entre los distintos grupos. En el grado de i-FTA 0 (45.7%) versus el IFTA 1-3 (54.3%) se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.049$), para el grado i-IFTA 0 fue mayor el grupo de rechazo activo mediado por anticuerpos (61.9%) sobre el resto de los grupos.

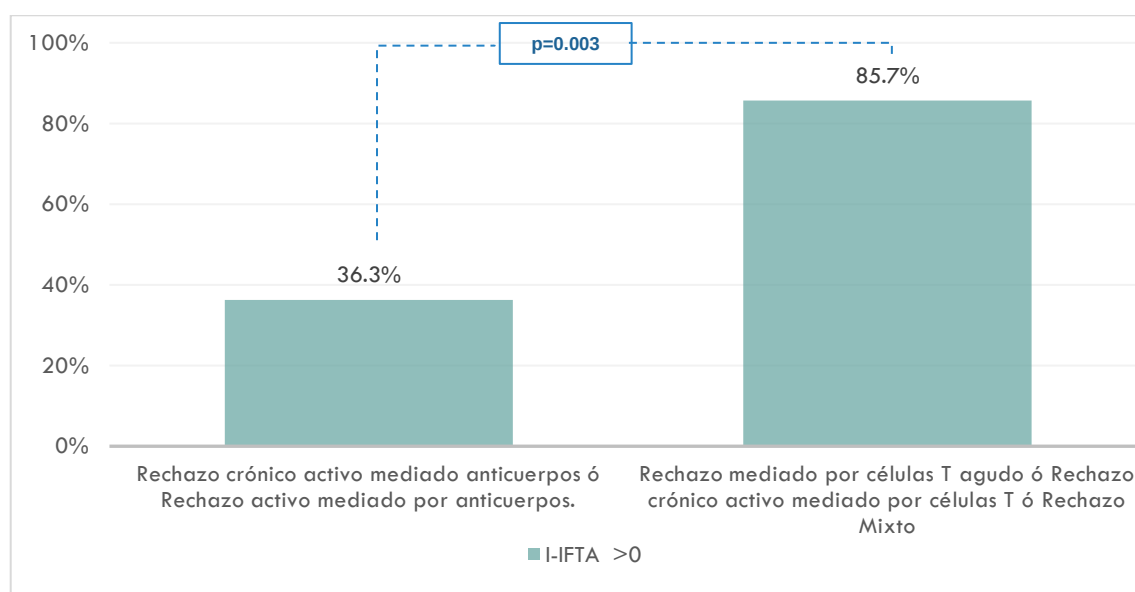
Tabla 12. i-IFTA por grupos

Categorías diagnósticas de BANFF	RECHAZO CRÓNICO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS N=3	RECHAZO ACTIVO MEDIADO POR ANTICUERPOS N=19	ALTERACIONES LÍMITROFES N=10	RECHAZO MEDIADO POR CÉLULAS T AGUDO N=9	RECHAZO CRÓNICO ACTIVO MEDIADO POR CÉLULAS T N=1	RECHAZO MIXTO* N=4	TOTAL N=46	VALOR DE P
I-IFTA 0	1 (33.33)	13 (68.4)	5 (50.0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	21(45.6)	0.049
I- IFTA 1	2 (66.67)	5 (26.3)	4 (40.0)	7 (77.7)	0 (0)	3(75.0)	21(45.6)	NS
I- IFTA 2	0 (0)	1 (5.2)	1 (10.0)	0 (0)	1 (100)	1 (25.0)	4 (8.6)	NS
I- IFTA 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0(0)	0 (0)	NS
I-IFTA grados 1-3	2(66.7)	6(31.6)	5(50)	7(77.8)	1(100)	4(100)	25(54.3)	0.049

I-IFTA: inflamación en áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular
I-IFTA 0: <10% de la corteza, I- IFTA 1: 10-25% del parénquima fibrótico con inflamación, I- IFTA 2: 26-50%, I- IFTA 3: >50%
*RECHAZO MIXTO: RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS Y RECHAZO POR CÉLULAS T.

Figura 6. I-IFTA en Rechazo componente Humoral vs Celular

En la figura 4 se muestra la comparación de la inflamación en áreas de fibrosis (i-IFTA) entre el componente humoral (36.3%) y el componente celular (85.7%) fue mayor, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.003$) entre ambos grupos, cabe resaltar que la población total ($n=46$) se obtuvo después de 2018 por la inclusión del término i-IFTA al nuevo consenso de Banff celebrado en 2015 y publicado en 2017.



DISCUSIÓN

En nuestro estudio evaluamos una prevalencia de rechazo de injerto de 252 biopsias, comparada 336 sujetos para el estudio transversal del estudio DeKAF, Matas et al (28). En este mismo estudio, el 53% de la población estudiada eran de sexo femenino mayor a la encontrada en nuestro estudio, que fue del 37.3%, estas diferencias pueden deberse a la selección de pacientes de cada centro de trasplantes.

Respecto al tipo de biopsia, en las biopsias indicadas de nuestra población predominaron en el diagnóstico de alteraciones limítrofes (82.7%). Redondo D; en su estudio retrospectivo de seguimiento encontró que las biopsias indicadas con diagnóstico de borderline se presentaron sólo en el 6.2% (29), el porcentaje puede ser distinto debido al número y los años de estudio de la cohorte.

Dentro de la prevalencia de rechazo, en nuestra investigación, las alteraciones limítrofes fueron de 43.6%, seguido por el componente agudo que fue en una proporción de 42.7%, coincide parcialmente por lo encontrado por Zhang y cols, en el cual el más prevalente fue el rechazo agudo, seguido del del rechazo crónico y en tercer lugar el subclínico (30).

La creatinina sérica es un marcador poco sensible y específico de rechazo agudo (14). Las cifras de la creatinina basal en nuestro estudio tuvieron significancia estadística por grupos y en mayor proporción para el componente de rechazo agudo.

En nuestro estudio encontramos que los pacientes con rechazos agudos (humoral o celular) se presentaban con creatinina basal fue significativamente mayor comparado con los pacientes con rechazos crónicos o alteraciones limítrofes, diferente a lo citado por Torres I. y cols, donde dice que el aumento de la creatinina se asocia a la hipertensión y lo atribuye a la disfunción crónica del injerto (20).

Las proporciones de rechazo en biopsia fueron de 36,80% para tipo de donante cadavérico y 53,06% para tipo de donante vivo en el estudio hecho por Schiel (31), esto fue el contrario de nuestra población, en donde la mayor proporción fue de donante cadavérico fue de 56.7% seguido por el donador vivo de 43.2%. El tipo de donador no fue estadísticamente significativo por grupos y coincide con el estudio retrospectivo de Rodríguez M. en un hospital de tercer nivel de Guanajuato, en donde no se encontró asociación entre el tipo de donador y la presencia de rechazo del injerto (32). Pese a lo

anterior, se encuentra fuertemente documentado en la literatura que el trasplante de donador vivo tiene mejores ventajas, como lo es la inmunosupresión anticipada al trasplante, menor exposición de citocinas frente al donador cadavérico, entre otras (33).

La hipertensión arterial postrasplante renal se ha asociado con la disminución de la supervivencia del injerto y aumento de la morbi-mortalidad. En el INCMNSZ la prevalencia de pacientes trasplantados con hipertensión arterial fue del 71% de una población de 205 pacientes (34). En menor proporción, en nuestra población solo el 21% presentaban hipertensión arterial sistémica, lo que concuerda parcialmente y puede deberse a la diferencia del número de población estudiada.

Según la OPS, la enfermedad renal crónica de origen no tradicional en mesoamérica afecta en su mayoría a hombres jóvenes, principalmente a los trabajadores agrícolas, pues la exposición al calor en jornadas extenuantes que conducen a episodios posteriores de lesión renal aguda junto con otros factores como los determinantes ambientales y sociales también juegan un papel latente (35). En la asociación de la sobrevida del injerto renal y los factores de riesgo asociados al deterioro de la función renal, en un estudio retrospectivo de un Hospital de Bolivia en donde evaluaron 35 pacientes de los cuales la nefropatía desconocida fue la etología más frecuente en un 26% (36). En otro estudio unicéntrico, retrospectivo realizado en Colombia con una muestra de 160 trasplantados, la distribución de la causa de la enfermedad renal fue en primer lugar la hipertensión arterial (27,5%), seguida de la causa desconocida (26.2%), opuesto con nuestro estudio, la desconocida (78.1%) fue la primera causa y en segundo lugar la hipertensión arterial (19.4%). Estas diferencias entre estudios pueden deberse al número de población estudiada y a las diferencias sociodemográficas. (37).

Nuestros resultados no presentaron significancias estadísticamente importantes, en ambas categorías del IFTA, sólo se pudo observar que en las alteraciones limítrofes presentan fibrosis intersticial y atrofia tubular >0 y también en su conjunto IF/TA, similar al estudio de Nankivell B. donde se asocia la incidencia del IF/TA en las alteraciones limítrofes además de mayor tasa de inflamación persistente y episodios clínicos de rechazo agudo (38).

Dado que el i-score por definición excluye áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular, Mengel en su estudio de análisis histológico y molecular, mostró que las puntuaciones inflamación total (ti) fueron significativamente mayores en los casos con ABMR, seguido por las alteraciones limítrofes y RMTC. Concuerda parcialmente con lo mostrado en nuestro estudio en donde en primer lugar se encuentran las alteraciones limítrofes, seguida de ABMR y por último el RMTC. (39)

Respecto a los criterios de RMTC de Banff 2015 versus los criterios 2017 para la RMTC activa crónica, Halloran realizó un estudio prospectivo de 234 biopsias indicadas encontró, que en la histología las biopsias con IFTA versus las biopsias con i-IFTA tenían grado de IFTA (40), contrario a nuestro estudio en el cual los grados para 1-3 de i-IFTA tenían menor grado de IFTA que el IFTA sin inflamación, sin embargo la limitante de ambos estudios es que las biopsias reportadas con i-IFTA son relativamente pocas y se necesitan más observaciones para comprender el fenómeno de i-IFTA.

En ese mismo estudio encontraron que los episodios i-FTA se asocia más a un rechazo previo mediado por células T por la inflamación persistente después del tratamiento, el rechazo mediado por anticuerpos es el principal diagnóstico histológico en biopsias tardías (34%) (40). Al contrario de nuestro estudio, donde observamos que el i-IFTA mostró hasta un 85% predominancia de rechazo mediado por células T comparado con el 36% del componente humoral.

En el estudio realizado por Nankivell, menciona que los marcadores de actividad de las células T se correlacionaron positivamente con i-IFTA pero no con marcadores humorales, similar a lo encontrado en nuestro estudio (41).

Las lesiones borderline conducen a IFTA, empeoramiento de la función renal y pérdida del trasplante renal. Las lesiones borderline son muy frecuentes en el postrasplante (30-40%) (41), esto concuerda con nuestro estudio en donde las alteraciones limítrofes representan el 43% de los diagnósticos por histología.

En pacientes con alteraciones limítrofes, el impacto clínico de un tratamiento antirrechazo adecuado sigue siendo controvertido. Son necesarios estudios controlados que evalúen la respuesta terapéutica en pacientes con alteraciones limítrofes para mejorar la supervivencia del injerto. (42)

Entre las limitaciones de nuestro estudio se destaca que su realización fue de un solo centro que no permite la aplicabilidad en contexto de nuestro país, se propone realizar estudios con mayor población. También al ser un estudio retrospectivo, la información está expuesta a tener sesgo de selección. Nuestro estudio no tomó en cuenta el tratamiento de inmunosupresión y otras variables clínicas, estas juegan un papel importante en la manifestación de las alteraciones borderline y el rechazo. Por último, este estudio propone que se hagan estudios futuros donde se evalúen los desenlaces y la supervivencia del injerto a largo plazo con las alteraciones borderline para identificar los sujetos a los cuales se puede ajustar el tratamiento y retrasar la aparición de rechazo del injerto.

CONCLUSIONES

La inflamación en áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular se presenta más frecuentemente asociada a rechazos con componente celular, ya sea rechazo agudo mediado por células T, rechazo crónico activo mediado por células T y rechazo mixto, comparado con rechazos con componente humoral.

La inflamación en áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular podría ayudar a discriminar el riesgo y necesidad de tratamiento en pacientes con alteraciones limítrofes.

REFERENCIAS

1. Harrison. Principios de Medicina Interna, Décima Sexta edición, Insuficiencia Renal Crónica. Diálisis en el Tratamiento de la Insuficiencia Renal. Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal. 2015. cap 261, 262, 263. Pag. 1824-1846.
2. Danovitch G.. Trasplante Renal. 3° edición. Complicaciones del Transplante y Tratamiento a largo Plazo. Pag. 162-221.
3. Culebras Jesús Manuel. El primer trasplante humano de riñón [Internet]. julio 2018. [citado 20 Ene 2023] JONNPR; Disponible en: <https://revistas.proeditio.com/jonnpr/article/view/2560>. DOI: 10.19230/jonnpr.2560
4. Gracida J. Carmen, Espinoza R, David J; et al. Experiencia en trasplante renal en el Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) [Internet]. Biblat; 2011. [citado 20 Ene 2023] Disponible en: <https://biblat.unam.mx/es/revista/revista-de-investigacion-clinica/articulo/experiencia-en-trasplante-renal-en-el-hospital-de-especialidades-bernardo-sepulveda-del-centro-medico-nacional-siglo-xxi-imss>.
5. Nankivell B., Shingde Meena, L. Keung Karen. The causes, significance and consequences of inflammatory fibrosis in kidney transplantation: The Banff i- IFTA lesion [Internet]. AJT octubre 2019 [citado 20 Ene 2023]. Disponible en: <https://www.amjtransplant.org/action/showPdf?pii=S16006135%2822%2909421-7>. DOI: 10.1111/ajt.14609.
6. Pérez Tamajón L, Rufino Hernández JM, Hernández Marrero D. Evaluación del receptor de trasplante renal. [Internet]. SEN agosto 2021 [citado 20 Ene 2023]. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/62>.
7. Lorenzo Sellarés V, Luis Rodríguez D. Enfermedad Renal Crónica.En: Nefrología al día. 2022. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/136>
8. Andrés A. Indicaciones y contraindicaciones de la donación renal de vivo [Internet]. SEN; 2010 [citado 22 Ene 2023]. Disponible en: <https://revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699510051400> DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10689
9. CENATRA. Estadísticas sobre donación y trasplantes [Internet]. CENATRA; 2023. [citado 22 Ene 2023] Disponible en: <https://www.gob.mx/cenatra/documentos/estadisticas-50060>
10. Serón D, Anaya F, Marcén R, García del Moral R, Vázquez Martul E, Alarcón A, et al. Recomendaciones para la indicación, obtención, procesamiento y evaluación de

biopsias en el trasplante renal. Nefrología [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2022 Nov 22];28(4):385–96. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-recomendaciones-indicacion-obtencion-procesamiento-evaluacion-articulo-X0211699508005395>

11. Moreso- Francesc, Amenábarb Juan J., Bernisc Carmen, Calvod Natividad, Cañas Laura. Monitorización histológica. [Internet]. SEN. octubre 2016 [citado 22 Ene 2023]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/en-monitorizacion-histologica-articulo-X2013757516600914>. ISSN: 20137575
12. Mengel M. An Appeal for Zero-Time Biopsies in Renal Transplantation [Internet]. AJT. agosto 2018. [citado 22 Ene 2023], Disponible en: [https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135\(22\)02978-1/fulltext#%20](https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135(22)02978-1/fulltext#%20) DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02380.x>
13. Gómez Alamillo C. Consideraciones actuales de la biopsia renal: Técnica, indicaciones y complicaciones [Internet]. SEDYT; 1992 [citado 22 Ene 2023]. Disponible en: https://www.sedyt.org/revistas/1992_14_1/1992_14_31_33.pdf.
14. Seija M, Nin M, Astesiano R, Coitiño R, Santiago J, Ferrari S, et al. Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas. Nefrol Latinoam [Internet]. Nov 2017 [citado 25 Ene 2023] ;14(4):119-130. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-nefrologia-latinoamericana-265-articulo-rechazo-agudo-del-trasplante-renal-S244490321730049R>. DOI: 10.1016/j.nefrol.2017.10.001.
15. Rodríguez Adanero Concepción. Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal [Internet]. SEN; 2022 [citado 22 Ene 2023]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-complicaciones-medicas-precoces-tras-el-485> . ISSN: 2659-2606.
16. Mannon Eric, B. Roslyn. Chronic Allograft Injury [Internet]. PubMed; 2021. [citado 25 Ene 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33820759/>. DOI: 10.2215/CJN.15590920.
17. Aouad Youssef, María Soledad, Fernández-Fernández Beatriz, M Ana, Ramos Alberto Ortiz. Inflamación renal en el trasplante: ¿existen biomarcadores? [Internet]. Rev. Nefrología; 2016. [citado 25 Ene 2023] Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-inflamacion-renal-el-trasplante-existen-articulo-X2013757516600875> Nefrología Sup Ext 2016;7(2):14-21.

18. Torres IB, Moreso F, Sarró E, Meseguer A, Serón D. The Interplay between inflammation and fibrosis in kidney transplantation. Biomed Res Int [Internet]. 2014 [citado el 12 de julio de 2023]; 2014:750602. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/750602/>. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/750602>
19. Roessler E. Rechazo agudo. Medwave [Internet]. 2003 [citado el 28 de junio de 2023];3(3). Disponible en: <https://www.medwave.cl/puestadia/congresos/782.html>. <http://doi.org/10.5867/medwave.2003.03>. DOI: 10.5867/medwave.2003.03
20. Torres Irina. Disfunción Crónica Tardía del Trasplante Renal [Internet]. Rev. Nefrología; 2020. [citado 25 Ene 2023] Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-disfuncion-cronica-tardia-del-trasplante-21417>. ISSN: 2659-2606.
21. Torres Irina, Francesc M, Eduardo S, Ana M, Daniel S. The Interplay between Inflammation and Fibrosis in Kidney Transplantation [Internet]. BioMed; 2014. [citado 28 Ene 2023] Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/750602/>
22. SSA. Uno de cada 10 adultos padecen Enfermedad Renal Crónica: SSM [Internet]. <https://salud.michoacan.gob.mx/uno-de-cada-10-adultos-padecen-enfermedad-renal-cronica-ssm/>. SSA; 2022 [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://salud.michoacan.gob.mx/uno-de-cada-10-adultos-padecen-enfermedad-renal-cronica-ssm/>
23. Congreso de Michoacán. Insuficiencia renal crónica, la nueva pandemia mundial: Osiel Equihua [Internet]. <https://salud.michoacan.gob.mx/uno-de-cada-10-adultos-padecen-enfermedad-renal-cronica-ssm/>. congresomich.gob; [cited 2022 Nov 22]. Available from: <http://congresomich.gob.mx/insuficiencia-renal-cronica-la-nueva-pandemia-mundial-osiel-equihua/>
24. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. Bull World Health Organ 2018;96:414-422C. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.206441>
25. GBD y colaboradores 2017 Incidence and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018; 392:1789-1858. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).

26. Tamayo-y Orozco JA, Lastiri-Quirós HS. La enfermedad renal crónica en México. Hacia una política nacional para enfrentarla. México: Academia Nacional de Medicina de México; 2016. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/publicaciones/ultimas_publicaciones/ENF-RENAL.pdf
27. DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. Gob.mx. [citado el 22 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5272787.
28. Matas A, et al. Long-term follow-up of the DeKAF cross-sectional cohort study [Internet]. PubMed; 2019. [citado 28 Jun 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30506642/>. DOI: 10.1111/ajt.15204
29. Redondo D. Monitorización sérica e histológica del rechazo mediado por anticuerpos en trasplante renal [Tesis Doctoral]. Universitat Autònoma de Barcelona; 2018. [citado 28 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/650402?locale-attribute=es#page=1>. ISBN: 9788449080166
30. Zhang J, Qiu J, Chen GD, Wang CX, Wang C, Yu SJ, et al. Etiological analysis of graft dysfunction following living kidney transplantation: A report of 366 biopsies. Ren Fail [Internet]. 2018;40(1):219–25. Available from: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1455592>
31. Sichel P. Relación de los hallazgos histopatológicos en pacientes trasplantados renales con rechazo versus sin rechazo del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, periodo 2014 a 2018 [Internet]. Universidad Central de Ecuador; 2020. [citado el 16 de junio 2023]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/21876>
32. Rodríguez M., Meza-García CF, Díaz-García NY. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con disfunción o con rechazo de injerto renal. Enferm Univ [Internet]. 2020 [citado el 16 de junio 2023]; 17(3):284–93. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-70632020000300284
33. Guirardo Perich Lluís; Openheimer Salinas Federico. Trasplante renal de donante vivo [Internet]. Nefrologiaaldia.org. [citado el 16 de junio 2023]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-trasplante-renal-donante-vivo-235>
34. Chew-Wong A, Alberú-Gómez J, Abasta-Jiménez M, Márquez-Díaz F, Correa-Rotter R. Hipertensión arterial postrasplante renal: factores de riesgo asociados e influencia

- en la supervivencia del injerto renal. *Gac Med Mex* [Internet]. 2005 [citado el 28 de jun de 2023];141(6):461–7. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000600002
35. Wesseling C, Glaser J, Rodríguez-Guzmán J, Weiss I, Lucas R, Peraza S et al. Chronic Kidney Disease of non-traditional origin in Mesoamerica: a disease primarily driven by occupational heat stress. *Rev Panam Salud Publica*. [Internet] 2020; [citado el 28 de jun de 2023]; 44:e15. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.15>.
 36. Torrez Salazar J, Torrez Salazar JT, Espinoza Dávila E, Gutiérrez Méndez J. Sobrevida del injerto en pacientes con trasplante renal en un centro hospitalario. *Gac médica boliv* [Internet]. 2011 [citado el 28 de jun de 2023];34(2):87–90. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662011000200007
 37. Gutiérrez J, et al. Causas que contribuyen a la pérdida del trasplante renal de donante cadavérico en la Fundación Surcolombiana de Trasplantes [Internet]. 2014. [citado el 28 de jun de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.02.022>. DOI: 10.1016/j.rca.2013.11.005.
 38. Nankivell B. The meaning of borderline rejection in kidney transplantation [Internet]. Elsevier. Health Sciences Division; 2020. [citado el 28 de jun de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.052>. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.052
 39. Mengel M, Reeve J, Bunnag S, Einecke G, Jhangri GS, Sis B, et al. Scoring total inflammation is superior to the current Banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. *Am J Transplant* [Internet]. 2009 [citado el 29 de junio de 2023];9(8):1859–67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19563338/> DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02727.x
 40. Halloran PF, Matas A, Kasiske BL, Madill-Thomsen KS, Mackova M, Famulski KS. Molecular phenotype of kidney transplant indication biopsies with inflammation in scarred areas. *Am J Transplant* [Internet]. 2019 [citado el 29 de jun de 2023];19(5):1356–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30417539/>. DOI: 10.1111/ajt.15178
 41. Nankivell BJ, Shingde M, Keung KL, Fung CL-S, Borrows RJ, O'Connell PJ, et al. The causes, significance and consequences of inflammatory fibrosis in kidney transplantation: The Banff i-IFTA lesion. *Am J Transplant* [Internet]. 2018 [citado el

19 de julio de 2023];18(2):364–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29194971/>. DOI: DOI: 10.1111/ajt.14609

42. Hernández D, Vázquez-Sánchez T, Sola E, Lopez V, Ruiz-Esteban P, Caballero A, et al. Treatment of early borderline lesions in low immunological risk kidney transplant patients: a Spanish multicenter, randomized, controlled parallel-group study protocol: the TRAINING study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2022 [citado el 19 de julio de 2023];23(1):357. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36344929/>. DOI: 10.1186/s12882-022-02989-z.

ANEXOS

1.- Hoja de recolección de datos

HOJA 1



**SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

**RECOLECCIÓN DE DATOS
HOJA 1**

ID:

Datos del paciente:

Nombre: _____ Iniciales: _____ Edad: _____ Fecha: / /

No. expediente

Sexo: ☐ Masculino ☐ Femenino	Causa de la ERC: ☐ DM ☐ HAS ☐ AR ☐ otras: _____	Comorbilidades ☐ DM ☐ HAS ☐ AR ☐ otras: CR al momento de la biopsia _____ CR basal _____	<u>Trasplante Renal</u> Fecha del trasplante _____ Tipo de donador: vivo / cadavérico
---	--	---	---

Datos de la Biopsia:

Fecha del reporte: ____/____/____ No. Biopsia _____ • Biopsia 0 • Biopsia renal protocolizada / meses: _____ • Biopsia indicada / meses: _____ _____ meses postrasplante	Descripción Histológica (Diagnostico);
---	--

Categorías Diagnósticas para la biopsia de riñón trasplantado:

Cambios mediados por anticuerpos • Categoría 2 • Rechazo activo mediado por anticuerpos • Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos • C4d sin evidencia de rechazo	Alteraciones limítrofes Categoría 3	Categoría 4 • 4 b. Rechazo mediado por células T agudo • 4 a. Rechazo crónico activo mediado por células T	Rechazo Mixto
Categoría diagnóstica (subclasificación):			

Criterios morfológicos de Rechazo en riñón trasplantado, clasificación de Banff (2019)

Calidad de la biopsia	☐ No satisfactoria	☐ Limitada	☐ Adecuada	☐
Tubulitis (t)	☐ t0	☐ t1	☐ t2	☐ t3
Infiltrado inflamatorio intersticial en áreas no fibróticas (i)	☐ i0	☐ i1	☐ i2	☐ i3
Glomerulonefritis aguda del trasplante (g)	☐ g0	☐ g1	☐ g2	☐ g3
Marginación de células inflamatorias en capilares peritubulares (ptc)	☐ ptc0	☐ ptc1	☐ ptc2	☐ ptc3
Depósitos de C4d por inmunofluorescencia (C4d)	☐ C4d0	☐ Cd41	☐ Cd42	☐ Cd43
Hialinosis arteriolar circunferencial o focal (ah)	☐ ah0	☐ ah1	☐ ah2	☐ Ah3
Inflamación vascular (v)	☐ v0	☐ v1	☐ v2	☐ v3
Glomerulopatía del trasplante (cg)	☐ cg0	☐ cg0	☐ cg1	☐ cg3
Fibrosis intersticial (ci)	☐ ci0	☐ ci1	☐ ci2	☐ ci3
Atrofia tubular (ct)	☐ ct0	☐ ct1	☐ ct2	☐ ct3
Fibrosis subintimal (cv)	☐ cv0	☐ cv1	☐ cv2	☐ cv3
Incremento de matriz Mesangial (mm)	☐ mm0	☐ mm1	☐ mm2	☐ mm3
Inflamación en el intersticio fibrótico (i-IFTA)	☐ i-IFTA 0	☐ i-IFTA 1	☐ i-IFTA 2	☐ i-IFTA 3
Infiltrado inflamatorio total (ti)	☐ ti0	☐ ti1	☐ ti2	☐ ti3



Gobierno del Estado
de Michoacán de Ocampo

Dependencia	SECRETARÍA DE SALUD
Sub-dependencia	HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
Oficina	COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN Y DE INVEST.
No. de oficio	5009/2023/017
Expediente	
Asunto:	Oficio de aceptación de proyecto de Investigación

"2023, AÑO DE FRANCISCO VILLA, EL REVOLUCIONARIO DEL PUEBLO"

Atapaneo, Morelia, Michoacán, 26 de enero de 2023.

C. MPSS. SULIQUELL SARAHÍ GARCÍA GARCÍA
INVESTIGADORA PRINCIPAL
PRESENTE.

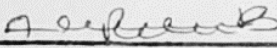
Por este conducto le informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de Registro **CONBIOÉTICA-16-CEI-004-20161212** con fecha de expedición diciembre 13 del 2022 y el Comité de Investigación con número de Registro **COFEPRIS-17-CI-16053153** con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva", revisaron y **APROBARON** su proyecto de investigación con número de registro 639/02/22 titulado:

"COMPARACIÓN DEL GRADO DE INFLAMACIÓN INTERSTICIAL ENTRE LOS DISTINTOS TIPOS DE RECHAZO EN PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL DEL HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA"

No omitimos mencionarle que deberá presentar a estos comités los resultados parciales y finales, así como cualquier enmienda que se pretenda realizar en el transcurso de la investigación de acuerdo a la norma oficial mexicana que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y a la Guía Nacional Para la Integración y funcionamiento de los comités de Ética en Investigación.

Sin más por el momento, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE



QFB. ÁLVARO RODRÍGUEZ BARRÓN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

COMITÉ DE ÉTICA EN

C.c.p. Dr. Omar Salmerón Covarrubias - Jefe de Enseñanza e Investigación - Hospital General "Dr. Miguel Silva"
C.c.p. titulario.
SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
ARB/JFB/SEV.



DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

C.c.p. Dr. Omar Salmerón Covarrubias - Jefe de Enseñanza e Investigación - Hospital General "Dr. Miguel Silva"
C.c.p. titulario.
SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN

Gobierno de Michoacán

"El contenido del presente documento es responsabilidad directa del titular del Área Administrativa que lo genera, en apego a sus atribuciones"

3.- Aprobación Comité de Investigación de la Escuela de Medicina de la Universidad

Vasco de Quiroga:



**Escuela de
Medicina**

ASUNTO	Aprobación de proyecto de investigación
OFICIO	006/2023
OFICINA	Coordinación técnica de investigación
REFERENCIA	MED/CTI/025-22

MPSS SULIQUELL SARAHÍ GARCÍA GARCÍA

Presente

Por este medio se le informa que su proyecto de investigación titulado "Comparación del grado de inflamación intersticial entre los distintos tipos de rechazo en paciente con trasplante renal del hospital General Dr. Miguel Silva" el cual fue presentado en sesión ordinaria el día 15 de noviembre del año 2022, ante la presencia de sus integrantes: Dr. César Amando Chávez Mendoza, Dra. Mercedes Piedad de León Bautista, DCE. María del Carmen Ramírez Medel, Dra. Julieta de la Vega Calderón y Dra. Oliva Mejía Rodríguez, quienes hicieron la evaluación pertinente y acordaron de manera unánime que fuera

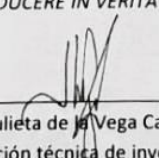
APROBADO CON OBSERVACIONES

Ya que es necesario atender las modificaciones solicitadas por el comité de investigación en apego al rigor metodológico, y la calidad científica necesarios en un proyecto de investigación, por lo que se le pide enviar el protocolo con las modificaciones solicitadas durante la sesión del comité. De esta manera, queda registrado ante el comité de investigación y la coordinación técnica de investigación de la escuela de medicina con el número 025-22

Se extiende la presente para los fines que el interesado considere convenientes, en la ciudad de Morelia, Michoacán, a los nueve días del mes de noviembre del año dos mil veinte.

ATENTAMENTE

EDUCERE IN VERITATE


DCE. Julieta de la Vega Calderón
Coordinación técnica de investigación

c.c.p Departamento de enseñanza de la investigación.
Archivo