

REPOSITORIO ACADÉMICO DIGITAL INSTITUCIONAL

“COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL DE PACIENTES CON Y SIN MODIFICACIONES AL TRATAMIENTO, BASADOS EN RESULTADOS DE BIOPSIAS PROTOCOLIZADAS POSTRASPLANTE RENAL”

Autor: Edith Rangel Molina

Tesis presentada para obtener el título de:
Licenciado en Médico General

Nombre del asesor:
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.





UNVAQ
UNIVERSIDAD VASCO DE QUIROGA

UNIVERSIDAD VASCO DE QUIROGA
ESCUELA DE MEDICINA

**“COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL DE PACIENTES
CON Y SIN MODIFICACIONES AL TRATAMIENTO,
BASADOS EN RESULTADOS DE BIOPSIAS
PROTOCOLIZADAS POSTRASPLANTE RENAL”.**

TESIS

QUE, PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO GENERAL

**PRESENTA
EDITH RANGEL MOLINA**

**ASESOR
DR. LUIS ALFONSO MARISCAL RAMÍREZ**

CLAVE: 16PSU0181N
ACUERDO: LIC170213

MORELIA, MICHOACÁN

AGOSTO 2021

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Raúl Leal Cantú
Director General del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Dra. María Patricia Martínez Medina
Subdirectora de Enseñanza e Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez
Médico Nefrólogo
Jefe de Servicio de Nefrología
Asesor de tesis

Dra. Blanca de Jesús Martínez Chagolla
Secretaria Técnica de COETRA
Co-asesor de tesis

Dr. J. Jesús Salgado Hernández
Director de la Escuela de Medicina UVAQ y Decano de la
Facultad de Ciencias de la Salud

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por siempre estar presentes en mi vida con su amor y apoyo incondicional.

A mis compañeros por ser mis cómplices en esta travesía.

A mis profesores por sus enseñanzas y exigencia académica que me impulsan a ser mejor.

A los pacientes, porque sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

ÍNDICE DE CONTENIDO

<i>RESUMEN</i>	4
<i>ABSTRACT</i>	5
<i>INTRODUCCIÓN</i>	6
<i>ABREVIATURAS</i>	7
<i>PROBLEMA</i>	8
<i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</i>	10
<i>MARCO TEÓRICO</i>	10
<i>JUSTIFICACIÓN</i>	35
<i>OBJETIVO GENERAL</i>	38
<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	38
<i>HIPÓTESIS</i>	38
<i>MATERIAL Y MÉTODOS</i>	38
Diseño de estudio	38
Universo o población	39
Muestra.....	39
Definición de las unidades de observación	39
Definición del grupo control	39
Criterios de inclusión	39
Criterios de exclusión	40
Criterios de eliminación.....	40
Definición de variables y unidades de medida	40
Selección de fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de información	44
Definición del plan de procesamiento y presentación de información.....	45
<i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	45
<i>RESULTADOS</i>	49
<i>DISCUSIÓN</i>	60
<i>CONCLUSIONES</i>	66
<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	67

RESUMEN

Introducción. La Enfermedad Renal Crónica es uno de los mayores problemas de salud en nuestro país. El trasplante renal es actualmente la terapia de reemplazo renal de elección. La biopsia renal protocolizada es un método de vigilancia del injerto, la cual otorga el mayor valor diagnóstico y pronóstico. La biopsia protocolizada es un método efectivo para prevenir de manera oportuna la falla del injerto renal en pacientes con rechazo subclínico. Sin embargo, actualmente no hay un acuerdo internacional que demuestre cual es el mejor tiempo durante el seguimiento del paciente con trasplante renal para realizar una biopsia protocolizada. **Objetivo.** Evaluar la función del injerto de pacientes con modificación al tratamiento en base al resultado de una biopsia protocolizada y compararla con pacientes que no recibieron ajuste. **Material y métodos.** Estudio retrospectivo, observacional, analítico y longitudinal. Se incluyeron a pacientes trasplantados durante 2013 a 2020 en este centro; que contaran con biopsias protocolizadas. Se buscaron intencionadamente modificaciones en el tratamiento posterior a la biopsia protocolo, se analizó la función del injerto para confirmar o descartar la mejoría tras la modificación. Para analizar los resultados se dividió a la población en 2 grupos: Grupo 1 quienes, si recibieron modificaciones al tratamiento inmunosupresor, grupo 2 quienes no recibieron modificaciones al tratamiento. **Resultados.** Se incluyeron 33 pacientes. Grupo 1 (n=15), grupo 2 (n=18). La mayoría del grupo 1 recibían ciclosporina, en el grupo 2 predominó el tacrolimus. El diagnóstico histológico más frecuente en el grupo 1 fue la toxicidad asociada a inhibidores de calcineurina (26.6%), en el grupo 2 predominaron las alteraciones limítrofes (16.7%) y la fibrosis (16.7%). Se observaron niveles más altos de creatinina a los 3 meses en el grupo 1 con 1.24 mg/dL versus grupo 2 con 1 mg/dL (p=0.009). Al final del seguimiento se observó una creatinina sérica de 1.3 mg/dL en ambos grupos, y una tasa de filtración glomerular de 70 ml/min en el grupo 1 y 71.4 ml/min en el grupo 2 (p= NS). **Conclusiones.** La función del injerto es similar a los 2 años para los pacientes que recibieron modificación al tratamiento y los que no tuvieron modificación. Ante alguna alteración histológica con indicación relativa, se debe tomar en cuenta el riesgo inmunológico para efectuar o no dichas modificaciones.

ABSTRACT

Introduction. The Chronic Kidney Disease is one of the biggest health problems in our country. The kidney transplantation is nowadays the best kidney replacement therapy. The transplant protocol biopsy is used as a method of evaluation of the allograft, which gives the best diagnostic value. The transplant kidney biopsy is an effective method to prevent on time the kidney failure on patients with subclinical rejection. However currently there is not an international agreement on when is the perfect timing for the patient with kidney transplantation to practice this protocol biopsy. **Objective.** Evaluate the allograft function of patients who had a treatment modification based on the biopsy result, and make a comparison with the ones who didn't have a modification. **Methods,** Retrospective, observational, analytical and longitudinal study. Transplant patients at this center during 2013 to 2020 were included; that had protocol biopsies. Modifications in the treatment were intentionally sought post-biopsy protocol, the function of the graft was analyzed to confirm or rule out the improvement after the modification. For the analysis of the results the population was divided in two groups, group 1 for the patients who received any modification in the immunosuppressive treatment and group 2 the patients who didn't have modifications. **Results.** 33 patients were included. Group 1 (n = 15), group 2 (n = 18). Most of group 1 received cyclosporine, in group 2 tacrolimus predominated. The most frequent histological diagnosis in group 1 was toxicity associated with calcineurin inhibitors (26.6%), in group 2 borderline alterations (16.7%) and fibrosis (16.7%) predominated. Higher creatinine levels were observed at 3 months in group 1 with 1.24 mg/dl versus group 2 with 1 mg/dl (p = 0.009). At the end of the follow-up the serum creatinine levels were 1.3 mg/dL in both groups and glomerular filtration rate was 70 ml/min in group 1 and 71.4 mL/min in group 2 (p=NS). **Conclusions.** Graft function is similar at 2 years for patients who received treatment modification and those who did not. Faced with any histological alteration with a relative indication, the immunological risk must be taken into account to carry out or not such modifications.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una enfermedad de origen multifactorial la cual es progresiva e irreversible. Hoy en día es uno de los mayores problemas de salud pública en nuestro país, debido a su gran incidencia, asociado a una elevada morbi-mortalidad y grandes costos que representan los pacientes con dicha enfermedad para el recurso destinado al sector salud en México. (Abeling et al., 2019)

El trasplante renal es actualmente la terapia de reemplazo renal (TRR) de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica en etapa terminal (ERCT). Se estima que alrededor de un 5 a un 10% de los pacientes presentará algún tipo de rechazo al injerto dentro del primer año postrasplante. (Aczel Sánchez-Cedillo,* José Cruz-Santiago & Sergio Hernández-Estrada, 2020)

La biopsia renal protocolizada se lleva a cabo en pacientes con trasplante renal (TR) como método de vigilancia del injerto, teniendo el mayor valor diagnóstico para cualquier alteración del injerto, siendo parte fundamental en la toma de decisiones del médico tratante para la administración o modificación del esquema inmunosupresor del paciente. La biopsia protocolizada permite realizar diagnóstico oportuno de rechazo al injerto en pacientes que aún no presentan cambios o alteraciones bioquímicas que daten de disfunción del injerto, esto promueve la administración oportuna de fármacos inmunosupresores de acuerdo con los hallazgos reportados en la biopsia protocolo. (Aczel Sánchez-Cedillo,* José Cruz-Santiago & Sergio Hernández-Estrada, 2020)

ABREVIATURAS

CMV: Citomegalovirus
CPA: Células presentadoras de antígenos
CR: Creatinina
CTR: Candidato a trasplante renal
DM: Diabetes Mellitus
DP: Diálisis peritoneal
EPO: Eritropoyetina
EPOC: Enfermedad obstructiva crónica
ERC: Enfermedad renal crónica
ERCT: Enfermedad renal crónica terminal
FK: Tacrolimus
HAS: Hipertensión arterial sistémica
HD: Hemodiálisis
HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana
HLA: Antígeno leucocitario humano
IAM: Infarto agudo al miocardio
ICN: Inhibidores de calcineurina
IFTA: Fibrosis intersticial y atrofia tubular
LDL: Colesterol de baja densidad
MMF: Micofenolato de mofetilo
PTH: Hormona paratiroidea
RMAC: Rechazo mediado por anticuerpos
RMCT: Rechazo mediado por células T
TFG: Tasa de filtrado glomerular
TNF: Factor de necrosis tumoral
TR: Trasplante renal
TRR: Terapia de reemplazo renal

PROBLEMA

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una enfermedad de origen multifactorial la cual es progresiva e irreversible. Es uno de los mayores problemas de salud pública en nuestro país, debido a su gran incidencia, asociado a una elevada morbi-mortalidad y grandes costos que representan los pacientes con dicha enfermedad para el recurso destinado al sector salud en México. (Webster et al., 2017)

Existe un porcentaje considerable de pacientes con ERC que a mediano o largo plazo desarrollan Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) la cual incrementa la tasa de morbimortalidad de los pacientes, el tratamiento de elección para dichos pacientes es la terapia de reemplazo renal (TRR); actualmente existen 3 modalidades, diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal (TR). Siendo esta última la de elección y la única que previene la uremia en los pacientes con ERCT, sin embargo, no todos los pacientes con ERCT son candidatos al TR.

En nuestro país la modalidad de TRR con más predominio actualmente es la diálisis peritoneal ambulatoria, ya que implica una menor inversión y costo para iniciar la terapia de reemplazo renal; sin embargo, el uso de hemodiálisis se ha impulsado en los últimos años, aunque sigue siendo poco accesible para la mayoría de los pacientes.

El trasplante renal es el tratamiento de elección para aquellos pacientes quienes cursan con enfermedad renal crónica en etapa terminal, no obstante en México la falta de educación para la donación de órganos y tejidos y el costo inicial que implica para las Instituciones de salud esta modalidad de TRR lo hacen poco viable. (Aczel Sánchez-Cedillo,* José Cruz-Santiago & Sergio Hernández-Estrada, 2020)

El cuidado del paciente postrasplantado es estricto y debe estar constantemente monitoreado por el médico nefrólogo. Se estima una incidencia global de al rededor del 5 al 10% de los pacientes con trasplante renal muestran algún tipo de rechazo al injerto a pesar de recibir tratamiento inmunosupresor previo

y posterior al TR. Datos epidemiológicos de los Estados Unidos refieren que la supervivencia al año del injerto proveniente de donador vivo es de 95% y 90% de aquellos de donante cadavérico.(Hernández-Méndez et al., 2013) Una medida de prevención que mejora la supervivencia del injerto es la realización de biopsias protocolizadas durante el primer año pos trasplante, un gran porcentaje de estas biopsias protocolo muestran datos histológicos de rechazo a pesar de que el paciente se encuentre clínica y bioquímicamente estable.

De tal forma que las biopsias protocolizadas han demostrado ser de gran utilidad para la detección oportuna de rechazo al injerto. Múltiples centros y hospitales que cuentan con un programa de trasplante renal aún no realizan biopsias postrasplantes por protocolo como método de monitoreo estandarizado. El Hospital General “Dr. Miguel Silva” tiene reporte de biopsias protocolizadas desde el año 2013 como parte de la revisión constante que recibe el paciente postrasplantado y el injerto renal.

Los pacientes con diagnóstico de rechazo agudo reciben tratamiento. Sin embargo, existen otras alteraciones que se pueden encontrar en las biopsias protocolizadas. No existe un consenso internacional en relación a la necesidad o no de tratamiento para estas alteraciones que se reportan en las biopsias protocolizadas, como lo son alteraciones limítrofes, alteraciones vasculares tempranas (glomerulitis y capilaritis de bajo grado), glomerulopatía crónica del injerto y la vasculopatía del injerto, entre otras. En todas estas alteraciones pueden efectuarse modificaciones al tratamiento inmunosupresor o al tratamiento farmacológico en general (cambio en antihipertensivos, uso de nefroprotección, etc.)

La modificación al tratamiento depende del criterio del médico nefrólogo que evalúa al paciente y su reporte de biopsia. No se ha evaluado el impacto de las modificaciones al tratamiento efectuado en base a las alteraciones reportadas en las biopsias protocolizadas sobre la función del injerto.

Es importante definir si las modificaciones al tratamiento inmunosupresor o farmacológico general se asocian a una mejor función del injerto. Esto podría ayudar

a establecer si el tratamiento de las alteraciones más allá de los rechazos debe ser aplicado a todos los pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias en la función renal de pacientes con y sin modificaciones al tratamiento basados en resultados de biopsias protocolizadas en pacientes con trasplante renal?

MARCO TEÓRICO

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Enfermedad Renal Crónica se define como la disminución de la función renal a un rango inferior de 60 ml/día/1.73 m² de tasa de filtrado glomerular (TFG) y/o lesión renal demostrada por alteraciones histológicas determinadas por biopsia renal, alteración en el sedimento urinario o lesiones renales estructurales observadas en técnicas de imagen con un tiempo de evolución de al menos 3 meses. (Webster et al., 2017)

La ERC es una enfermedad multifactorial, progresiva que tiene un curso irreversible, tiene una mayor prevalencia en países subdesarrollados y en aquellos con mayor porcentaje de población en edad adulta. Actualmente en México la principal causa de ERC es la Diabetes Mellitus (DM), seguida de Hipertensión arterial sistémica (HAS).(Aczel Sánchez-Cedillo,* José Cruz-Santiago & Sergio Hernández-Estrada, 2020)
Las causas varían de acuerdo a cada país, nivel socioeconómico y etnia de la población. Estudios demuestran que Asia, África Subsahariana e India tienen una mayor prevalencia de ERC por causa de glomerulonefritis asociadas al uso de

remedios herbolarios, en zonas rurales con mayor contaminación de agua, por metales pesados o pesticidas.(Webster et al., 2017) El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) es una enfermedad endémica en África subsahariana, se estima que hay hasta un 83% de nefropatía por VIH, se ha observado que el uso de tratamientos antirretrovirales tienen efectos nefrotóxicos los cuales incluyen el depósito de cristales, nefritis intersticios y disfunción tubular. (Webster et al., 2017)

Fisiopatología.-

El daño de la enfermedad renal crónica deriva de la fibrosis renal que ocurre después de una lesión mantenida, representa una cicatrización inefectiva que intenta sanar dicha lesión. La glomeruloesclerosis ocurre por el daño y disfunción endotelial así como la destrucción podocitaria, existen distintos factores de riesgo que aumentan o contribuyen a este daño, dislipidemias e hipertensión arterial, esta última activa a las células endoteliales quienes a su vez reclutarán células inflamatorias principalmente macrófagos y células espumosas quienes activaran a las células mesangiales para su proliferación. El daño podocitario deja al descubierto zonas de la membrana basal glomerular lo que contribuye a la glomeruloesclerosis.(Webster et al., 2017)

El daño tubular ocurre cuando las células tubulares son estimuladas por proteínas que no deberían ser filtradas por lo que se produce una reacción inflamatoria, a medida que la fibrosis evoluciona las células tubulares pierden su capacidad de regenerarse y llegan a la apoptosis lo que condiciona un glomérulo no funcional. La fibrosis intersticial lleva a la hipoxia renal ya que habrá colapso de los capilares intersticiales.(Charles & Ferris, 2020)

Clasificación y categorías de acuerdo a KDIGO 2012.- (Martínez-Castelao et al., 2014)

Las guías KDIGO clasifican la ERC de acuerdo al filtrado glomerular en 5 grados y a al grado de Albuminuria.

Tasa de Filtrado Glomerular (mL/min/1.73 m²):

-G1: Normal o alto: ≥ 90

- G2: Ligeramente disminuido: 60- 89
- G3a: Ligero a moderadamente disminuido: 45- 59
- G3b: Moderado a gravemente disminuido: 30 - 44
- G4: Gravemente disminuido: 15 - 29
- G5: Falla renal: <15

Albuminuria:

- A1: Normal a ligeramente elevado: <30 mg/g o <3 mg/mmol
- A2: Moderadamente elevado: 30 - 300 mg/g o 3 - 30 mg/mmol
- A3: Gravemente elevado: >300 mg/g o >30 mg/mmol

Adaptado de: Clasificación y Categorías de la Enfermedad Renal Crónica según la guía KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) actualización 2012. Manuel Gorostidi et al. Documento de la S.E.N. sobre guías KDIGO.

Estimación de la tasa de filtrado glomerular.-

La estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) se considera el índice de elección para evaluar la función renal ya que es la primera manifestación ante el daño renal. El gold estándar para medir la TFG es mediante sustancias como la inulina, EDTA, 125-iothalamato y Tc99-DTPA que son sustancias exógenas que no sufren reabsorción sino filtración libre, sin embargo la medición de estas sustancias en la práctica clínica es poco utilizado por su costo elevado y complejidad.(Ramos, 2019)

Existen múltiples métodos de estimación del filtrado glomerular (FG) a partir de sustancias endógenas como la creatinina y la cistatina C (Cys C) que es una proteína sintetizada por todas las células nucleadas, es filtrada a nivel glomerular sin reabsorberse.

Uno de los métodos mas utilizados para medir la TFG es la medición de creatinina (Cr) mediante una recolección de orina de 24 horas, cuyos valores representan la creatinina filtrada y la secretada por el tabulo proximal, su principal

desventaja es la incorrecta recolección que puede llegar a sobrestimar la TFG. (Huidobro E. et al., 2018)

Desde hace muchos años se han utilizado ecuaciones matemáticas que sirven para estimar la TFG, las que han sido más utilizadas a lo largo de los años son: Cockcroft-Gault en la que se toman en cuenta variables como la edad y el peso, en la actualidad su uso es casi nulo ya que arrojaba valores con sobreestimación del filtrado. MDRD toma en cuenta edad, sexo, raza, sin embargo era utilizada únicamente en pacientes con ERC, por lo que al usarse en pacientes sanos infraestima la filtración glomerular. (Ramos, 2019) La ecuación CKD-EPI se desarrolló en 2009 con una población con diferentes grados de función renal, toma en cuenta sexo, edad, etnia, por lo que en la actualidad es la más recomendada, siendo la que se lleva a cabo en el servicio de nefrología del Hospital General "Dr. Miguel Silva". (Ramos, 2019)

Signos y síntomas.-

La mayoría de las personas que cursan con estadios iniciales de ERC se presentan asintomáticos, generalmente son diagnosticados de manera fortuita por estudios paraclínicos rutinarios.

La ERC ocasiona la retención de toxinas urémicas, ya que el riñón es el órgano encargado en su eliminación a través de la orina. Se ha descrito que las toxinas urémicas pueden ser contribuyentes a la inflamación sistémica, a la disfunción del sistema inmunológico, disfunción plaquetaria que implica un mayor riesgo a presentar sangrados y a la disbiosis intestinal con una mayor incidencia de translocación bacteriana. (Webster et al., 2017)

Los principales signos que presentan los pacientes con ERC son palidez secundaria a anemia, hipertensión arterial que puede ser un efecto primario o secundario, edema en extremidades, principalmente inferiores por la retención de sodio y por la reducción del gradiente oncótico inducido por la hipoalbuminemia.

Algunos pacientes pueden llegar a presentar prurito generalmente en estadios avanzados de la enfermedad, así como calambres por la irritación neuronal causada por las alteraciones bioquímicas. (Charles & Ferris, 2020)

Síntomas gastrointestinales, comúnmente anorexia, náuseas y vómito. Estadios avanzados presentan oliguria, hematuria que puede llegar a ser macroscópica o microscópica, proteinuria.

Complicaciones.-

Existen marcadores que nos ayudan a distinguir a los pacientes quienes tienen un riesgo alto, moderado o bajo para progresar de ERC a enfermedad renal crónica terminal (ERCT), algunos aspectos que se toman en cuenta son basados en la edad, sexo, tasa de filtración glomerular (TFG) y grado de proteinuria.

Los pacientes con ERC tienen de cinco a diez veces mayor riesgo de morir que de progresar a ERC en etapa terminal. Se estima que al rededor de un 20% pacientes con ERC en etapa 4 llegarán a requerir de terapia de reemplazo renal, ya sea diálisis o trasplante renal. (Martínez Gutiérrez et al., 2019)

La anemia es una de las complicaciones más comunes en pacientes que cursan con ERC y su incidencia aumenta a medida que la TFG disminuye. El riñón es el encargado de producir la eritropoyetina (EPO) por los fibroblastos intersticiales, esta hormona es la encargada de estimular la producción de eritrocitos en la médula ósea. La uremia en los pacientes con ERC puede inducir inhibidores de la eritropoyesis, así como acortar la vida media de los eritrocitos y ocasionar una deficiencia de hierro. La anemia esta asociada a un incremento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, mayor índice de hospitalización y mortalidad. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que tener las mismas metas de hemoglobina que en pacientes sin enfermedad renal (120-150 g/L) no es beneficioso, ya que se asocia a mayor riesgo de presentar accidentes cerebrovasculares, en comparación con pacientes con metas de hemoglobina más bajas (95-115 g/L). (Webster et al., 2017)

El riñón tiene múltiples funciones y una de ellas es la regulación de los niveles de calcio y fosfato a nivel sérico, en pacientes con ERC la enfermedad mineral ósea es una complicación común que puede presentarse con la combinación de diferentes alteraciones, tanto en el nivel sérico de calcio, fosfato, hormona paratiroides (PTH) o en el metabolismo de la vitamina D. Esta se puede manifestar

con alteraciones en el crecimiento, fragilidad ósea, dolor óseo o incluso con calcificaciones extra óseas como en los vasos sanguíneos. A medida que la enfermedad renal progresa los niveles de vitamina D activa disminuyen, lo que ocasiona una hipocalcemia que a su vez puede ocasionar hiperparatiroidismo y así estimular la resorción ósea mediada por osteoclastos. La guía KDOQI recomienda el tratamiento con vitamina D activa en pacientes con ERC etapa 3 y 4 con niveles de calcitriol >30 ng/mL y niveles de PTH por encima de lo normal.(Charles & Ferris, 2020)

El paciente con enfermedad renal tiene una mayor prevalencia a presentar enfermedades cardiovasculares, se estima que aquellos con TFG < 60 mL/min/1.73m² tienen arriba de 55% de mortalidad cardiovascular, si se presenta en conjunto con microalbuminuria el riesgo infarto agudo al miocardio (IAM) aumenta(Webster et al., 2017). Estudios han demostrado que el uso de anti agregantes plaquetarios en pacientes con ERC a partir de etapa 3 disminuye considerablemente el riesgo de infarto y accidente cerebrovascular, sin embargo su uso en pacientes con ERC etapa 1 y 2 excede el riesgo al beneficio.(Webster et al., 2017)

El uso de estatinas resulta beneficioso para disminuir los niveles de colesterol total y colesterol de baja densidad (LDL) y proteinuria, sin embargo, no ha demostrado tener efecto en el retraso de la progresión de la enfermedad. Actualmente se considera como meta mantener una presión arterial ≤ 130/80 mmHg, un meta análisis de 9287 pacientes ha demostrado que en pacientes con proteinuria mantener esta meta de presión arterial disminuye el riesgo de progresión a etapas terminales de la enfermedad. (Webster et al., 2017)

TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL (DIÁLISIS)

La enfermedad renal crónica tiene como desenlace en la mayoría de los casos la enfermedad renal terminal (ERCT), se considera cuando el paciente muestra una TFG <15 mL/min/1.73m². Cuando esto ocurre los pacientes requieren

de la terapia de reemplazo renal (TRR) la cual suple el funcionamiento del riñón y ayuda al organismo a liberarse de las sustancias tóxicas que no pueden ser removidas y así preservar la vida. (Martínez Gutiérrez et al., 2019)

Actualmente existen tres modalidades de TRR, diálisis peritoneal (DP), hemodiálisis (HD) y trasplante renal (TR).

Diálisis peritoneal.-

En México predomina el uso de la DP, la cual consta de la colocación de un catéter peritoneal el cual se conectará a una bolsa con líquido especial generalmente llamado Dialisato el cual contiene diferentes solutos, principalmente dextrosa, icodextrina y diferentes minerales. Una vez que este líquido se encuentra en el espacio peritoneal comienza a atraer las toxinas de la sangre que no han sido excretadas, una vez transcurrido el tiempo necesario con la cavidad húmeda se conectará una bolsa vacía al catéter para permitir la salida del líquido. (Aczel Sánchez-Cedillo,* José Cruz-Santiago & Sergio Hernández-Estrada, 2020)

El proceso se deberá repetir según lo prescrito por el médico nefrólogo, generalmente se realiza de 4 a 6 veces al día, todos los días de la semana.

Para realizar este tipo de TRR de manera adecuada, es necesario recibir capacitación por personal experto quienes explicaran al paciente y al familiar o persona responsable los pasos a seguir, así como las medidas higiénicas necesarias para evitar complicaciones e infecciones durante los recambios. Generalmente este tipo de TRR se recomienda en los pacientes que no pueden trasladarse de manera constante a un centro de hemodiálisis, ya sea por falta de recursos, dificultad de traslado o ambas.

Algunas de las complicaciones más frecuentes, que presentan los pacientes en diálisis peritoneal son de tipo infeccioso. La infección del sitio de salida, se manifiesta con hiperemia de la zona, hipertermia, dolor a la palpación y en ocasiones secreción purulenta. La peritonitis infecciosa generalmente se asocia a la técnica errónea de la diálisis peritoneal, en la cual predomina la ausencia de técnica aséptica. Es frecuente la peritonitis bacteriana relacionada a la traslocación

bacteriana, la cual ocurre posterior a un evento de una gastroenteritis infecciosa mal tratada. (2)

Hemodiálisis.-

El uso de hemodiálisis ha ido en aumento durante los últimos años en nuestro país, gracias a los avances tecnológicos su costo ha disminuido de manera considerable al grado de estar en un nivel competitivo con la DP, desgraciadamente sigue estando fuera del alcance de la mayoría de pacientes. Se estima que para lograr un acceso a hemodiálisis de manera universal se requeriría de una inversión de más de 33,000 millones de pesos de manera anual. (Aczel Sánchez-Cedillo,* José Cruz-Santiago & Sergio Hernández-Estrada, 2020)

Esta TRR se realiza mediante una maquina dializadora, comúnmente conocido como “riñón artificial” que se encarga de filtrar la mayor parte de toxinas acumuladas en el plasma del paciente. Una vez que el paciente cuenta con un catéter o acceso vascular el cual pueda conectarse al dializador, la sangre comienza a fluir hacia este y pasa por un filtro que retiene moléculas tóxicas y el exceso de líquidos, a medida que la sangre va pasando por el filtro la solución de diálisis atrae dichas sustancias y la sangre libre de toxinas regresa al organismo.

Este procedimiento tiene que ser asistido por personal de enfermería con especialidad en hemodiálisis quienes tengan un amplio conocimiento en el uso del dializador; tiene una duración aproximada entre tres y cuatro horas y se realiza de una a tres veces por semana según indique el médico nefrólogo.

Como todo procedimiento invasivo la hemodiálisis puede cursar con ciertos riesgos y complicaciones. El cuidado del catéter de hemodiálisis es fundamental, uno de los principales riesgos que presenta es la infección, al ser un cuerpo extraño en constante manipulación. Esto puede ocasionar una infección sistémica grave en el paciente. Actualmente la complicación más frecuente encontrada en los pacientes durante las sesiones de hemodiálisis es la hipotensión, la cual se ve favorecida por el

ultrafiltrado de la sangre. Otras complicaciones que se presentan durante las sesiones de hemodiálisis, aunque menos frecuentes son las arritmias, calambres musculares, reacción a pirógenos o bacteriemia. (2)

TRASPLANTE RENAL

El TR es actualmente el tratamiento de elección para pacientes con ERCT.(Gómez-Sánchez et al., 2013) Sin embargo, en nuestro país resulta un reto debido al alto costo que resulta para las instituciones de salud, así como la falta de donación de órganos.

La poca concientización y educación ante la donación de órganos y tejidos es el principal inconveniente que resulta en imposibilitar alcanzar los requerimientos de las largas listas de espera para recibir un trasplante. Así mismo la alta incidencia de enfermedades crónico degenerativas como la DM y la HAS ocasionan daño orgánico que impide la procuración del órgano afectado en los potenciales donadores.

Se debe realizar una evaluación exhaustiva en todo candidato a recibir un trasplante renal, esto ayudará a minimizar la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida del paciente. Hay estudios que demuestran una mejor supervivencia en aquellos pacientes que reciben el TR anticipado, es decir antes de haber recibido otro método de TRR como la HD o DP.(Aczel Sánchez-Cedillo,* José Cruz-Santiago & Sergio Hernández-Estrada, 2020).

Los beneficios demostrados en pacientes que reciben un trasplante renal son la calidad y años de vida a un menor costo a largo plazo en comparación a las otras modalidades de TRR.(“Carga de La Enfermedad Renal Crónica En México,” 2017)

Todos los pacientes con diagnóstico de ERC G4-G5 según la clasificación de KDIGO en los que se espera una progresión a ERCT, deben ser referidos al servicio de nefrología para considerarse a recibir un trasplante renal.(Martínez-Castelao et al., 2014)

La evaluación por el servicio de nefrología con fines de trasplantes deberá iniciarse de seis a doce meses previos a que se requiera de una terapia dialítica, de esta manera se podría realizar un trasplante renal anticipado. (Calabria, 2019)

Existen ciertos criterios de exclusión, con los cuales no se podrá proceder a protocolo de trasplante: (Alberú-Gómez & Kelber Berger, 2020)

- A. Pacientes con alteraciones psiquiátricas activas, uso de alcohol o drogas psicoactivas ya que pueden intervenir en la toma de decisiones. Aquellos con antecedentes de uso de sustancias deberán ser valorados por el servicio de psiquiatría y se tomará la decisión por el Comité de Trasplantes si es o no candidato a protocolo.
- B. Si el individuo muestra falta de apego a indicaciones que comprometen la vida o el resultado del TR a pesar de tener asesoría.
- C. Presencia de una neoplasia activa, de alto grado o que no pueden ser curados antes del TR.
- D. Diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) avanzada e irreversible y/o enfermedad neurodegenerativa progresiva.
- E. Heridas con infección activa, se podrá retomar hasta su resolución completa.
- F. Mieloma múltiple con nefropatía por cilindros, excepto los que reciban tratamiento potencialmente curativo o en remisión estable.
- G. Enfermedad de cadenas ligeras o pesadas o con depósito de ambas.
- H. Amiloidosis sistémica con depósitos cardíacos.
- I. Pacientes con antecedentes de neoplasias serán referidos al Comité de Trasplantes para definir si es o no candidato a trasplante renal (CTR).

Adaptado de: Alberú-Gómez J, Kelber Berger J. Referencia del paciente con Enfermedad Renal Crónica para trasplante: ¿Quién debe completar el protocolo? Sistema de referencia y contrarreferencia. Rev Mex Traspl. 2020

Las razones por las cuales un paciente no se considere como CTR deben quedar plasmadas en el expediente clínico.(Alberú-Gómez & Kelber Berger, 2020)

Epidemiología. -

A lo largo de los años la demanda para recibir un trasplante ha incrementado de manera exponencial, de tal forma que alcanzar esas necesidades de trasplante se vuelve cada vez más complicado.(Gómez-Sánchez et al., 2013)

De acuerdo al Registro Nacional de Trasplantes del CENATRA actualmente en México existen 23,136 personas inscritas a las listas de espera para trasplante, de los cuales 17,100 esperan recibir un trasplante renal, y únicamente 737 personas han recibido un trasplante renal a lo largo de este año.

En México el 70% de los trasplantes renales que se realizan al año son provenientes de donador vivo, generalmente relacionado por consanguinidad con el receptor.(Alberú-Gómez & Kelber Berger, 2020)

Se estima que de todos los pacientes que requieren de un trasplante renal únicamente el 30% llegan a obtener este beneficio ya sea por donador vivo o cadavérico, lo cual es alarmante ya que la cifra de pacientes que se quedará en lista de espera o con las otras modalidades de tratamiento sustitutivo renal será el 70%. Estas cifras son de suma importancia lo que hace conveniente enfatizar y proclamar la cultura para donación de órganos y tejidos.(Aczel Sánchez-Cedillo,* José Cruz-Santiago & Sergio Hernández-Estrada, 2020)

De los trasplantes que se realizan anualmente en México, aproximadamente un 57% se lleva a cabo en instituciones de seguridad social, el 25% se realiza en el sector público y únicamente el 18% en instituciones privadas.(Aczel Sánchez-Cedillo,* José Cruz-Santiago & Sergio Hernández-Estrada, 2020)

En México aproximadamente 4 de cada 5 trasplantes renales son provenientes de donador vivo.

Inmunología del trasplante.-

El complejo mayor de histocompatibilidad se encarga de presentar antígenos a los linfocitos T, identifica a las células como propias y las diferencia de las ajenas al cuerpo. Las proteínas que codifican a este sistema antígeno leucocitario humano (HLA) están codificadas en el cromosoma 6, existe un gran polimorfismo genético lo que hace extremadamente difícil compartir el mismo HLA con otra persona.(Calabria, 2019)

El HLA se divide en 2 clases principales, HLA clase I locus A, B y C, se presentan como glucoproteínas transmembrana en la membrana celular de todas las células nucleadas y se encargan de presentar las células infectadas a los linfocitos T CD8 también conocidos como linfocitos citotóxicos. HLA clase II estas moléculas se encuentran únicamente en células presentadoras de antígenos, principalmente macrófagos, linfocitos B, células dendríticas y células de Langerhans y se encargan de presentar a los linfocitos T CD4, conocidos como linfocitos T helper.(Calabria, 2019)

En todos los casos de trasplante, el receptor montará una respuesta inmunitaria en contra del injerto, ya que es reconocido como extraño, excepto en los trasplantes de gemelos con HLA idéntico, en estos casos las células del receptor identificarán al injerto como propio.

La intensidad de la respuesta inmunológica, específicamente humoral dependerá de la disparidad inmunológica entre el receptor y el donante. Cabe destacar que aquellos pacientes que han sido previamente sensibilizados con células del donador pueden llegar a ocasionar la destrucción inmediata del injerto, lo que se denomina rechazo hiperagudo.

La respuesta inmunitaria comienza cuando el receptor detecta como no propias a las células del injerto y tiene como finalidad la destrucción de toda célula extraña, es decir destrucción del injerto.

Esto se lleva a cabo en dos fases, la primera que como ya se comentó previamente es la fase de reconocimiento de lo no propio también conocida como fase de inducción de la respuesta, las primeras células que tienen contacto con las células del injerto son las presentadoras de antígenos (CPA) para su presentación con los linfocitos T a esta vía de reconocimiento se le denomina indirecta ya que necesita de otra señal para completar el proceso que consta en la unión de CD28 del linfocito T con la molécula B7 de la CPA, este proceso se puede llevar a cabo con una vía directa que consiste en el reconocimiento de los antígenos que están expresados en la membrana de los CPA del donador. Posteriormente se da la fase 2 en la que se activan todos los mecanismos de defensa que se llevarán a cabo para lograr la destrucción del injerto, llamada fase efectora. En fases iniciales post trasplante la vía directa es la responsable del rechazo agudo, la vía indirecta se presenta de manera tardía y puede tener un papel relevante en el rechazo crónico. (Calabria, 2019)

INJERTO RENAL

El rechazo al injerto renal ha sido el mayor obstáculo desde los inicios del trasplante renal, los linfocitos T quienes son los principales agentes involucrados en el rechazo agudo imponen una respuesta inmune ante los aloantígenos del donador, lo cual puede llegar a causar la pérdida del injerto.

A lo largo de los últimos 20 años el trasplante renal ha mostrado un progreso considerable debido a la implementación de fármacos inmunosupresores que impiden o reducen la incidencia del rechazo del injerto. (El Ters et al., 2013)

Sobrevida del injerto.-

Se ha demostrado que uno de los componentes principales que datan la sobrevivencia del injerto a largo plazo es otorgarles el cuidado necesario a los pacientes postrasplantados de manera que sean vigilados durante toda su vida.

El mayor reto para lograr una supervivencia del injerto a largo plazo es contar con la medicación inmunosupresora necesaria de por vida.(Lodhi & Meier-Kriesche, 2011) En México y otros países del mundo que son de ingresos bajos y medios, lograr que los pacientes reciban su tratamiento de por vida es complicado ya que los servicios de salud en ocasiones no pueden abastecer la cantidad necesaria de fármacos inmunosupresores para estos pacientes. El alto costo de estos medicamentos en ocasiones impide a la población postrasplantada conseguirlos de manera externa a al servicio de salud de manera que se suspende el tratamiento.

En un estudio analítico retrospectivo de 1476 pacientes quienes recibieron un trasplante renal en un periodo de 1963 a 2006 reporta un incremento en la supervivencia a largo plazo tanto en el paciente como en el injerto a medida que los protocolos de inmunosupresión cambian.

La supervivencia del injerto se ha mejorado a partir del uso de los inhibidores de calcineurina los cuales comenzaron su uso a partir de mediados de los años 1980s.(Lodhi & Meier-Kriesche, 2011) Uno de los más recientes protocolos de inmunosupresión requieren de la terapia de inducción con esteroides, lo cual ha reportado una tasa de rechazo agudo al injerto de 5.8% de 188 pacientes, sin embargo la supervivencia del injerto en estos pacientes con rechazo agudo a largo plazo contando 5 años postrasplante fue de un 92%. (Lodhi & Meier-Kriesche, 2011)

Gjertson reportó en 1991 que la supervivencia del injerto a dos años tuvo un salto exponencial entre los años 1975 a 1990, lo cual inicio con un 44% e incrementó hasta un 81% respectivamente. (Lodhi & Meier-Kriesche, 2011)

El injerto de donador vivo ha demostrado presentar una mejor supervivencia a corto plazo comparada con aquellos de donador fallecido, sin embargo no se ha demostrado una gran diferencia en la supervivencia a mediano y largo plazo.(Hernández Marrero & González-molina Alcaide, 2019)

Una mejor supervivencia del injerto depende del protocolo de inmunosupresión otorgado al paciente previo al trasplante y durante toda su vida posterior a este. Sin embargo en algunos pacientes el desgaste del injerto puede ser provocado por la nefrotoxicidad de fármacos inmunosupresores como los inhibidos de calcineurina,

es por eso la importancia de estar en constante vigilancia por el médico nefrólogo para otorgar una óptima e individualizada inmunosupresión.(Gil-romero et al., 2017)

Rechazo al injerto.-

A lo largo de los últimos años se ha observado un gran progreso en el trasplante renal que ha demostrado ser la mejor terapia de reemplazo renal para los pacientes con ERC. El rechazo al injerto ha sido y sigue siendo el principal obstáculo que tienen que sobrellevar los pacientes con trasplante renal y los médicos a cargo de ellos.

El rechazo al injerto se monta a partir de una respuesta inmunológica del receptor hacia las células o aloantígenos del donador que están presentes en el injerto. Los principales encargados de montar esta respuesta inmunológica con los linfocitos T quienes se encargan de reconocer estos antígenos desconocidos.(Abeling et al., 2019)

A principio de los años 1960s el protocolo de inmunosupresión que recibían los pacientes postrasplante renal constaba de azatioprina y corticoesteroides, sin embargo se data que un gran porcentaje de los pacientes presentaba como dato clínico de rechazo la fiebre.(Nankivell, Brian J., 2011) A medida de los años se fueron cambiando los protocolos de tratamiento y fue a lo largo de 1980 con el inicio de los inhibidores de calcineurina que se logró una disminución importante en los rechazos al injerto renal.(Lodhi & Meier-Kriesche, 2011) Actualmente el riesgo de presentar rechazo agudo al injerto dentro del primer año postrasplante es de un 15% aproximadamente.

Sin embargo, a pesar de que la incidencia de rechazo ha disminuido a lo largo de los años cuando estos aparecen son más severos.

Algunos datos clínicos y bioquímicos que ayudan al médico a pensar en un rechazo del injerto es la elevación de la creatinina sérica basal y la disminución de la tasa de filtrado glomerular, no obstante, existen casos en los que la función renal es aparentemente normal, pero existen hallazgos anormales en las biopsias protocolo realizadas a los pacientes lo que permite diagnosticar un rechazo agudo subclínico.

Existe evidencia que los injertos renales provenientes de donador vivo tienen una mejor supervivencia, por lo tanto, el rechazo en estos es menor comparado con los injertos provenientes de donador cadavérico. Así mismo aquellos provenientes de personas sin antecedentes de enfermedades crónico degenerativas y que han sufrido de un tiempo de isquemia fría menos prolongada. (Nankivell, Brian J., 2011)

Rechazo mediado por anticuerpos

Incluye a todos los anticuerpos que tienen como diana las moléculas HLA del donador, antígenos de células endoteliales del donador y antígenos de grupo ABO. La mayoría de los receptores no tienen anticuerpos anti HLA del donador a menos de que haya habido una sensibilización por exposición donante-receptor previa al trasplante.

Anticuerpos anti grupo ABO: La mayoría de los trasplantes renales se realiza tomando en cuenta la compatibilidad ABO entre receptor-donador, sin embargo, existen casos en los que se puede llegar al trasplante sin tener esta compatibilidad, estos procedimientos se llevan a cabo la mayoría de los casos con tratamientos durante el trasplante para remover los anticuerpos del receptor, la plasmaféresis es uno de los procedimientos más utilizados. A pesar de que se tomen este tipo de medidas para prevenir un rechazo al injerto es posible que posterior al trasplante incrementen las cuentas de anticuerpos antiABO lo que conlleva a una adhesión de los mismos en la microvasculatura renal lo que promueve la activación del sistema del complemento.(Nankivell, Brian J., 2011)

-Rechazo hiperagudo: Este tipo de rechazo al injerto ocurre casi inmediatamente posterior a la liberación de la vasculatura del injerto durante el trasplante renal, en esta situación el injerto se torna flácido y adquiere una coloración marmórea tras la liberación de la circulación. Este proceso refleja el depósito inmediato de anticuerpos anti HLA, la activación del sistema del complemento, lo que conlleva la necrosis endotelial, depósito plaquetario y coagulación local. Los casos que presentan este tipo de rechazo terminan en la pérdida del injerto y la necesidad de retirarlo. Actualmente estos casos se ven con menor frecuencia gracias al progreso

en las técnicas de determinación de anticuerpos anti donador específico antes del trasplante. (Nankivell, Brian J., 2011)

-Rechazo agudo: Comienza generalmente durante los primeros días postrasplante. Ocurre cuando hay una exposición previa ante algún antígeno, esto genera alto títulos de anticuerpos fijadores de complemento que tienen como moléculas diana los antígenos del HLA del donador dispuestos en el espacio capilar peritubular. Una vez dañada la célula endotelial comienza a la liberación de factores como el Factor Von Willebrand y P-selectina los cuales promueven la agregación plaquetaria, liberación de citocinas proinflamatorias que ocasionan la adhesión de los leucocitos hacia el glomérulo (proceso denominado glomerulitis) o la dilatación peritubular capilar. (Nankivell, Brian J., 2011)

La activación del sistema del complemento por su vía clásica causa necrosis endotelial y apoptosis de la célula, lo que puede llevar a la pérdida del injerto en un tiempo muy corto. El diagnóstico temprano de esta afección, así como su tratamiento pueden prevenir la pérdida del injerto. Uno de los tratamientos utilizados para remover los anticuerpos es la plasmaféresis, altas dosis de glucocorticoides en pulsos, inmunoglobulina y la administración de agentes antiproliferativos.

Rechazo mediado por células T

La presentación de los antígenos del donador ante los linfocitos T y ocasiona la forma más común de rechazo agudo. Existen diferentes tipos de células T, Th1 son las encargadas de mediar el rechazo, Th2 promueven la tolerancia, sin embargo, las células Th2 pueden iniciar un rechazo mediante el involucro de eosinófilos. Las células T reguladoras incrementan su número durante los procesos de rechazo al injerto. (Nankivell, Brian J., 2011)

Las células T por si mismas no pueden comenzar un proceso de rechazo al injerto a pesar de estar en contacto con algún antígeno del donador, necesitan de señales para poder activarse e iniciar una respuesta, esta señal esta dada por las células presentadoras de antígenos, como su nombre lo dice llevan al antígeno con la célula T para que esta lo reconozca y de esta manera pueda activarse.

Los linfocitos T se trasladan hacia el injerto utilizando moléculas de adhesión para moverse y atarse al endotelio, es así como logran migrar hasta los capilares peritubulares. Una vez que los linfocitos T llegan al sitio de rechazo las células intersticiales mononucleares y las citocinas proinflamatorias comienzan a acumularse y producen el rechazo celular. Los macrófagos activados comienzan a liberar más citocinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-12, IL-18 y factor de necrosis tumoral-alfa estos comienzan a alterar la función del injerto y a su vez intensifican la actividad de las células T. Las células T efectos tienen un efecto de lesión directo hacia el injerto cuando tienen contacto con células tubulares epiteliales, Las células CD8 tienen una acción citotóxica, liberan perforina para poder penetrar la membrana celular de las células del injerto y posteriormente liberan granzimas que al introducir al citoplasma generan apoptosis de la célula. (Nankivell, Brian J., 2011)

Rechazo agudo tardío

La mayoría de los casos en los que se produce un rechazo agudo tardío es muy severo y difícil de revertir, lo que implica un gran riesgo de pérdida del injerto. Su principal característica es una respuesta inflamatoria inmune mediada principalmente por anticuerpos dirigidos al injerto, así como un daño tubulointersticial crónico. (Nankivell, Brian J., 2011)

Este tipo de rechazo generalmente se presenta en aquellos pacientes con un alto grado de inmunidad antidonador, también siendo frecuentemente encontrado en pacientes que reciben un protocolo de inmunosupresión a dosis muy bajas o reducido.

Rechazo crónico mediado por anticuerpos IFTA

El rechazo crónico se presenta con mayor frecuencia en los pacientes que no tienen un adecuado control de la terapia de inmunosupresión, en México esto es muy común debido al gran número de población que no tiene acceso a estos medicamentos por falta de recursos monetarios.

La principal característica de este tipo de rechazo es la disminución progresiva de la función renal, esto se da por el depósito de células T en el

parénquima renal, así como la continua infiltración de estas células y macrófagos en el intersticio renal, el daño endotelial del glomérulo y espacio peritubular causa la hipertrofia de las células. Un hallazgo comúnmente encontrado en las biopsias que datan de un rechazo crónico son los dobles contornos encontrados debido a la duplicación de la membrana nasal glomerular y la interposición mesangial.(Mincham et al., 2018)

BIOPSIAS PROTOCOLIZADAS

Hoy en día no se puede realizar el diagnóstico certero de rechazo o disfunción del injerto renal por medio de marcadores bioquímicos o datos clínicos del paciente. Es por eso que en la actualidad la biopsia renal postrasplante es el estándar de oro para diagnosticar un rechazo hacia el injerto que promueven la disfunción del mismo.(Chan et al., 2019)

Los pacientes con trasplante renal deben ser monitorizados constantemente tanto por estudios bioquímicos, clínica y por estudios histopatológicos del injerto renal, los cuales se obtienen mediante las biopsias renales, generalmente se realizan a los 0, 3, 6, 12 y 24 meses postrasplante. En la actualidad la mayoría de los centros o instituciones que realizan trasplante renal toman de manera protocolizada biopsias del injerto renal para diagnosticar o descartar alteraciones que puedan llevar a un rechazo del injerto.

La principal indicación para realizar una biopsia renal en un paciente postrasplantado es el deterioro de la función del injerto el cual clínicamente se va a observar con la disminución del volumen urinario, la alteración en el sedimento urinario, proteinuria que no cede o bioquimicamente con la disminución de la tasa de filtrado glomerular y el aumento de la creatinina basal del paciente. (Borroto Diaz et al., 2016)

La biopsia renal para el paciente postrasplantado tiene el mayor valor diagnóstico para identificar las alteraciones que esta sufriendo el injerto, un alto valor pronóstico ya que determina la cantidad de daño y es de gran utilidad para el médico a cargo del paciente para poder establecer pautas en el tratamiento.

Procedimiento.-

La biopsia del injerto renal es un procedimiento que se realiza de manera ambulatoria a los pacientes postrasplantados, se realiza posterior a la indicación por motivo de alguna alteración en el funcionamiento del injerto renal, ya sea un aumento en la creatinina seria basal o la disminución de la tasa del filtrado glomerular observada en los análisis bioquímicos realizados de manera rutinaria en la consulta de los pacientes postrasplantados.

Para la realización de la biopsia es necesario que el paciente acuda al hospital o institución donde este llevando su seguimiento postrasplante renal; una vez en el establecimiento se procederá a la toma de muestras bioquímicas nuevas que incluyan una bromearía hemática completa en donde se pueda observar el recuento plaquetario, estudio de los tiempos de coagulación para descartar cualquier alteración que impida o contraindique la biopsia. Tras la certeza de no presentar alteraciones en los tiempos de coagulación ni recuento de plaquetas se procederá a la biopsia.

Se realiza bajo la guía ecográfica que permite la visualización en tiempo real de la estructura y anatomía del riñón, lo que disminuye el riesgo a presentar complicaciones graves, con una aguja automática de 14-16 gauges que permite la obtención de cilindros de masa renal, pudiendo obtener tanto corteza como médula renal. Posterior a la obtención de la muestra se realiza un nuevo monitoreo ecográfico en busca de hematoma subcapsular inmediato.(Torres-Rodríguez et al., 2014) Una vez concluida la biopsia renal el paciente debe permanecer en reposo total por 6 a 8 horas dentro de la unidad hospitalaria en donde tendrá una vigilancia estricta de la diuresis y presión arterial. Una vez que se hayan descartado complicaciones post biopsia el paciente podrá darse de alta a su domicilio con indicación de reposo relativo por al menos 72 horas. Las muestras o cilindros serán enviados al laboratorio de patología para su observación y estudio los cuales incluirán microscopía óptica e inmunofluorescencia.

Complicaciones.-

Como cualquier procedimiento invasivo, la biopsia renal puede presentar complicaciones tanto mayores como menores, siendo estas últimas las más comunes. Las complicaciones mayores incluyen hematuria macroscópica, hematoma subcapsular que requiera drenaje o una fístula arterio-venosa. (Torres-Rodríguez et al., 2014)

Las complicaciones menores afortunadamente son las más comunes sin embargo tampoco muestran una gran incidencia durante las biopsias. Se refieren a hematuria macroscópica que es auto limitada y/o hematoma subcapsular que no altere el control hemodinámico. (Favi et al., 2020)

En una de las revisiones más extensas de biopsias renales de Schwatz et al. Datan 1670 biopsias ambulatorias del injerto renal que no mostraron diferencias en el índice de complicaciones independientemente de su indicación. Un estudio realizado demostrando 261 biopsias se demostró una única complicación mayor (0.38%).(Torres-Rodríguez et al., 2014)

Debido a la baja incidencia y prevalencia de las complicaciones tras una biopsia renal se sigue considerando un procedimiento seguro, que no altera la función del injerto a largo plazo y mejora la calidad de vida pudiendo diagnosticar de manera temprana las alteraciones o rechazo al injerto.

Clasificación de Banff.- (Roufosse et al., 2018)

Categoría 1: Biopsia normal o cambios inespecíficos.

Categoría 2: Cambios mediados por anticuerpos (RMAC)

- Rechazo activo: Se deben cumplir los 3 criterios.
 1. Evidencia histológica de daño titular agudo.
 2. Evidencia de interacción de anticuerpos actual/ reciente con el endotelio vascular.
 3. Serología de anticuerpos específicos del donante. Se recomienda pruebas de DSA completas cuando el HLA sea negativo, pero cuente con criterios 1 y 2.

- Rechazo crónico activo: 3 criterios a cumplir.
 4. Evidencia morfológica de daño tisular crónico.
 5. Evidencia de interacción de anticuerpos actual/reciente con el endotelio vascular.
 6. Serología de anticuerpos específicos del donante. Se recomienda pruebas de DSA completas cuando el HLA sea negativo, pero cuente con criterios 1 y 2.
- Tinción C4d sin evidencia de rechazo. Con las siguientes características
 7. Tinción lineal C4d en capilares peritubulares
 8. Criterio 1 para RMAC activo o crónico, RMAC activo no cumplido.
 9. Sin evidencia molecular para RMAC como criterio 2, RMAC activo
 10. Sin RMCT activo o crónico, o cambios limítrofes.

Categoría 3: Cambios limítrofes o borderline.

- Cambios sospechosos para RMCT agudo.

Categoría 4: Rechazo mediado por células T.

- Agudo:
 - Grado IA: Inflamación intersticial >25% de parénquima cortical no esclerótico, tubulitis moderada (1 o más túbulos sin incluir los más atróficos).
 - Grado IB: Inflamación intersticial >25% de parénquima cortical no esclerótico, tubulitis severa (1 o más, sin incluir los más atróficos).
 - Grado IIA: Arteritis de la íntima leve a moderada, con o sin inflamación intersticios y/o tubulitis.
 - Grado IIB: Arteritis severa de la íntima, con o sin inflamación intersticios y/o tubulitis

- Grado III: Arteritis transmural y/o necrosis fibrinoide arterial de músculo liso con arteritis de la íntima con mononucleares, con o sin inflamación intersticios y/o tubulitis.
- Crónico activo:
 - Grado IA: Inflamación intersticial con >25% de la corteza total y >25% del parénquima cortical esclerótico (i-IFTA 2 o 3) con tubulitis moderada (1 o más túbulos, sin incluir los severamente atróficos); descartar otras causas de i-IFTA.
 - Grado IB: Inflamación intersticial >25% de la corteza total y >25% del parénquima cortical esclerótico (i-IFTA 2 o 3) con tubulitis severa (1 o más túbulos, sin incluir túbulos severamente atróficos); descartar otras causas conocidas de i-IFTA.
 - Grado II: Arteriopatía por aloinjerto crónico.

Categoría 5: Fibrosis intersticial y atrofia tubular, sin evidencia de etiología específica

- I (leve): Fibrosis intersticial y atrofia tubular 6-25%
- II (moderado): Fibrosis intersticial y atrofia tubular 26-50%
- III (severo): Fibrosis intersticial y atrofia tubular >50%

Categoría 6: Otros cambios que no se consideran debidos a rechazo.

Adaptado de: Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-Van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. Transplantation. 2018;102(11):1795–814.

TERAPIA DE INMUNOSUPRESIÓN POSTRASPLANTE RENAL

Para obtener una mejor supervivencia del injerto renal se requiere de un balance en el efecto inmunosupresor de los fármacos indicados, con el fin de disminuir la respuesta inmunológica del paciente hacia el injerto sin llegar a presentar infecciones oportunistas. (Grino, 1993)

Los corticoesteroides se utilizan para inducir una inmunosupresión primaria y así evitar un rechazo agudo, su mecanismo de acción es la inhibición de las interleucinas 1 y 6, el factor de necrosis tumoral (TNF) y el interferón gamma. Se utiliza como dosis inicial entre 0.5-1 mg/kg/día más una dosis elevada de manera intraoperatoria durante el trasplante o postoperatoria de 125-500mg. Estos se utilizan en conjunto con ciclosporina y azatioprina o micofenolato de mofetilo (MMF); existen estudios que demuestran una mejor tasa de supervivencia del injerto en aquellos protocolos que sustituyen la azatioprina por MMF. (Torres-Rodríguez et al., 2014)

Dentro de los inhibidores de calcineurina (ICN) se encuentran la ciclosporina la cual su mecanismo de acción radica en el control de la transcripción del ácido ribonucleico encargado de la síntesis de citocinas tales como la IL-2, IL-4, IFN-gamma y TNF-beta. (Grino, 1993) Con esto se logra impedir la expansión clonal de los linfocitos T CD4 y CD8. La ciclosporina es administrada para obtener una inmunosupresión primaria, como ya se había comentado previamente es en administración conjunta con otros inmunosupresores. (Tamime, 2019) . Se administra en dos tomas al día completando un rango entre 5 y 8 mg/kg/día por vía oral. Es fundamental la vigilancia de la dosis administrada con controles de niveles continuos, ya que su principal efecto secundario es la nefrotoxicidad, lo cual clínicamente se manifiesta con oliguria, hipertensión arterial, hiperglicemia e hiperpotasemia. Cuando esto ocurre o cuando se obtiene el diagnóstico histopatológico de nefrotoxicidad por ciclosporina A se deberá disminuir la dosis.

La presentación histológica de la nefrotoxicidad por estos fármacos puede ocurrir de 2 formas: aguda que se caracteriza por isquemia tubular, vacuolización isométrica y pérdida del borde en cepillo o en forma crónica caracterizada por fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA). (Gil-romero et al., 2017)

Por otro lado, el tacrolimus actúa bloqueando la actividad de la fosfatasa de la calcineurina, inhibe la activación y la proliferación de las células T, y frena la diferenciación de la célula B. Al igual que la ciclosporina este debe ser administrado en conjunto con esteroides y ácido micofenólico o inhibidos de mTOR, su dosis recomendada es entre 0.1-0.2 mg/kg. Es útil en el tratamiento posterior al hallazgo de rechazo agudo por biopsia renal.

Los derivados del ácido micofenólico inhiben la síntesis de purinas, proliferación de linfocitos T y B, este generalmente se utiliza en combinación con la ciclosporina A o tacrolimus (FK) lo que resulta en una mejoría para prevenir un rechazo agudo del injerto. La dosis utilizada para el tratamiento con mofetil micofenolato va desde los 500 a los 1000 mg cada 12 horas. Se ha demostrado que algunos de sus efectos adversos pueden ser alteraciones hematológicas sin llegar a un grado de gravedad, el aumento a la incidencia de infecciones víricas, más comúnmente por citomegalovirus (CMV).(Tamime, 2019)

El sirolimus es un inhibido de mTOR el cual actúa inhibiendo ciertas señales hacia las citocinas, existen estudios que demuestran propiedades antivirales lo que ayuda a prevenir infecciones por CMV y virus BK en pacientes postrasplantados. Este fármaco se utiliza en combinación con ciclosporina o FK, este fármaco no muestra la nefrotoxicidad como efecto adverso, sin embargo cuando se administra con los inhibidores de calcineurina promueven y potencian la nefrotoxicidad de estos.(Tamime, 2019)

Los anticuerpos policlonales (timoglobulina) son obtenidos gracias a la inmunización de animales para su posterior extracción de las inmunoglobulinas formadas por los animales. Estos fármacos son de difícil acceso para la población en general debido a su alto costo. Siendo esto un motivo por el cual su uso se deja como una segunda opción ante los rechazos agudos que no responden al tratamiento con bolos de esteroides, el cambio a timoglobulina en estos casos favorece la sobrevida del injerto ya que disminuye la presencia de infecciones oportunistas que se presentan en pacientes tratados con altas dosis de esteroides.(Tamime, 2019) Son utilizados para prevenir el rechazo agudo sobretodo

el aquellos pacientes con un alto riesgo de presentarlo, ya sea por sensibilización al donador o injerto de donador con edad avanzada.(Grino, 1993)

Anticuerpos monoclonales, los más utilizados en nuestro medio son basiliximab, rituximab, alemtuzumab, entre otros, son de origen completamente murino lo que resulta como un desafío ante estos, el organismo los reconocerá como extraños y se activa el desarrollo de anticuerpos antimurinos neutralizantes lo que disminuye su efectividad, sin embargo actualmente se denominan quiméricos o humanizados, esto quiere decir que una fracción de este anticuerpo contiene un origen humano por lo que disminuyen el riesgo de formar anticuerpos neutralizantes.(Tamime, 2019) El rituximab tiene como diana el antígeno CD20 de los linfocitos B, de manera que impide la proliferación celular e induce apoptosis. El basiliximab se dirige en contra de la cadena receptor de IL-2, actualmente es de los anticuerpos monoclonales más utilizados para trasplante renal, se utiliza como tratamiento preventivo para el rechazo agudo, es bien tolerado. (Tamime, 2019)

Héctor F. Noyola et. al en el Hospital Central Militar de la Ciudad de México valoró la eficacia de la inducción con basiliximab en 129 pacientes, de los cuales el 6.8% presentó rechazo agudo, 5.3% rechazo crónico y el 5% muerte.(Tamime, 2019)

JUSTIFICACIÓN

Magnitud

La enfermedad renal crónica (ERC) es una enfermedad multifactorial, progresiva e irreversible, es una de las mayores preocupaciones para el sistema de salud pública debido al incremento en su incidencia en los últimos años. El trasplante renal es la terapia de reemplazo renal de elección para los pacientes con ERCT, sin embargo, uno de los principales obstáculos que ha tenido el trasplante renal desde sus inicios es el rechazo al injerto. Actualmente el riesgo de presentar un rechazo agudo al injerto dentro del primer año postrasplante oscila en un 5-10% lo que es relativamente significativo a pesar de la cantidad de tratamientos y fármacos inmunosupresores que existen. De ese porcentaje de los pacientes que

desarrollan un rechazo agudo del injerto, se estima que más del 50% es diagnosticado por las biopsias protocolizadas postrasplante y un tercio de los que cuentan con diagnóstico de rechazo agudo al injerto presentarían pérdida del mismo.

Trascendencia

Dentro del monitoreo rutinario de los pacientes post trasplante renal en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” se llevan a cabo biopsias protocolizadas a los 0, 3-6, 12 y 24 meses postrasplante las cuales son de gran utilidad para detectar oportunamente cualquier tipo de rechazo hacia el injerto renal. Los pacientes con diagnóstico de rechazo agudo siempre reciben tratamiento. Sin embargo, existen otras alteraciones que se pueden encontrar en las biopsias protocolizadas. No existe un consenso internacional en relación a la necesidad o no de tratamiento para estas alteraciones que se reportan en las biopsias protocolizadas, como lo son alteraciones limítrofes, alteraciones vasculares tempranas (glomerulitis y capilaritis de bajo grado), glomerulopatía crónica del injerto y la vasculopatía del injerto, entre otras. En todas estas alteraciones pueden efectuarse modificaciones al tratamiento inmunosupresor o al tratamiento farmacológico en general (cambio en antihipertensivos, uso de nefroprotección, etc.)

Los médicos tienen la posibilidad de modificar el tratamiento inmunosupresor de dichos pacientes; se podrá determinar si las modificaciones al tratamiento que se llevaron a cabo en esta institución durante el periodo a estudiar fueron óptimas y suficientes para mejorar la tasa de filtración glomerular y así poder optimizar el tratamiento en pacientes con TR.

Vulnerabilidad

La mayoría de los pacientes que acuden a esta institución son de bajos recursos lo que en ocasiones por motivos de falta de recursos se les dificulta acudir a revisión motivo por el cual puede haber falta de seguimiento o pausas en el mismo. Es importante que se prolongue al máximo la sobrevivencia del injerto, ya que ello retrasará la necesidad de reinicio de diálisis y con ello habría una reducción en los costos de atención de los pacientes.

Factibilidad

El Hospital General “Dr. Miguel Silva” cuenta con licencia sanitaria para atender procuración órganos y trasplante de renal, con archivo de expediente clínico y seguimiento de los pacientes postrasplantados. Adicionalmente, en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” se efectúan biopsias protocolizadas a los pacientes, por lo que se logró tener acceso a diagnósticos en etapa subclínica que potencialmente permiten tener intervenciones tempranas.

Riesgo

Las variables que se analizaron dentro del estudio como los marcadores bioquímicos (niveles de creatinina sérica y tasa de filtración glomerular) fueron un requisito para poder estimar la función renal del paciente postrasplantado, estos debían estar anexados en el orden correspondiente al expediente clínico, así mismo el reporte de las biopsias protocolizadas realizadas dentro del periodo de un año postrasplante tenía que estar presente en el expediente. Este estudio es considerado de riesgo mínimo por ser una investigación retrospectiva comparativa no experimental. El uso de información personal y documento médico-legal (expediente clínico) fue exclusivo para el investigador principal y colaboradores.

Contribución

La modificación al tratamiento depende del criterio del médico nefrólogo que evalúa al paciente y su reporte de biopsia. No existe un estudio que haya evaluado el impacto de las modificaciones al tratamiento efectuado en base a las alteraciones reportadas en las biopsias protocolizadas sobre la función del injerto.

Para nosotros fue importante definir si las modificaciones al tratamiento inmunosupresor o farmacológico general se asocian a una mejor función del injerto. Esto nos ayudó a conocer si el tratamiento de las alteraciones más allá de los rechazos debe ser aplicado a todos los pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la función del injerto renal de pacientes con modificación al tratamiento en base al resultado de una biopsia protocolizada y compararla con pacientes que no recibieron ajuste de su tratamiento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las características clínicas y bioquímicas iniciales de los pacientes con trasplante renal y biopsias protocolizadas dentro del primer año de trasplante.
2. Analizar los resultados de las biopsias protocolizadas y las modificaciones al tratamiento efectuadas en los pacientes en base a sus resultados.
3. Comparar la función renal de pacientes con y sin modificaciones al tratamiento basados en los resultados de biopsias protocolizadas en pacientes con trasplante renal.

HIPÓTESIS

La función del injerto renal es superior en pacientes con modificaciones al tratamiento basados en resultados de biopsias protocolizadas comparada con la función renal de pacientes sin modificaciones al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Estudio retrospectivo, observacional, analítico y longitudinal.

Universo o población

Expedientes clínicos de pacientes con trasplante renal que se les haya efectuado biopsia protocolizada dentro del primer año postrasplante.

Muestra

Expediente clínico de pacientes con trasplante renal que se les haya efectuado biopsia protocolizada dentro del primer año postrasplante dentro del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo de 2013 a 2020. Se dividió la población estudiada en dos grupos. El grupo 1 se conforma de aquellos pacientes quienes recibieron modificaciones en su tratamiento posterior al análisis de los resultados de la biopsia protocolizada y el grupo 2 se conforma de los pacientes sin modificaciones en el tratamiento.

Definición de las unidades de observación

Expedientes clínicos de pacientes con trasplante renal que se les haya efectuado biopsia protocolizada dentro del primer año postrasplante dentro del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo de 2013 a 2020.

Definición del grupo control

Expediente clínico de pacientes con trasplante renal que se les haya efectuado biopsia protocolizada dentro del primer año postrasplante en quienes no se les haya realizado modificaciones al tratamiento.

Criterios de inclusión

- Expediente clínico de pacientes sometidos a trasplante renal en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, de donador vivo o cadavérico, dentro de los años 2013 al 2020.
- Expediente clínico de pacientes con trasplante renal con registro de biopsias protocolizadas dentro del primer año postrasplante.

Criterios de exclusión

- Expediente clínico de pacientes con biopsia por indicación efectuada previo a la biopsia protocolizada.
- Expediente clínico de pacientes con retardo en la función del injerto que hayan requerido TRR dentro del primer mes postrasplante.

Criterios de eliminación

- Expediente clínico incompleto.
- Expediente clínico de pacientes con pérdida de seguimiento antes del primer año postrasplante.

Definición de variables y unidades de medida

Tabla de variables

Objetivo	Variable	Tipo de variable	Unidad de medida
1. Identificar las características clínicas y bioquímicas iniciales de los pacientes con trasplante renal y biopsias protocolizadas dentro del	Edad	Numérica discreta	Años
	Género	Cualitativa dicotómica	Femenino / masculino
	IMC pretrasplante	Cuantitativa continua	IMC
	Presencia de Diabetes Mellitus	Cualitativa dicotómica	Si / No
	Causa de ERC	Cualitativa politómica	DM, HAS, glomerulonefritis,
	Tipo de TRR	Cualitativa politómica	Diálisis peritoneal, hemodiálisis, TR previo
	Tiempo en diálisis	Cuantitativa discreta	meses
	Historia de Transfusiones	Cualitativa dicotómica	Si / No

primer año de trasplante.	Embarazos	Cualitativa dicotómica	Si / No
	Trasplante previo	Cualitativa dicotómica	Si / No
	Tipo de donador de TR actual	Cualitativa dicotómica	Vivo / cadavérico
	Haplotipos compartidos	Cuantitativa continua	1 / 2
	Similitud antigénica	Cuantitativa continua	Cantidad de antígenos
	PRA moléculas clase I y clase II	Cuantitativa continua	Porcentaje (%)
	Anticuerpos antidonador específico	Cualitativa dicotómica	Si / No
	Creatinina al mes postrasplante	Cuantitativa continua	Miligramos / decilitro (mg/dL)
	TFG al mes postrasplante	Cuantitativa continua	Militros / hora (mL/h)
2.Analizar los resultados de las biopsias protocolizadas y las modificaciones al tratamiento efectuadas en los pacientes en base a sus resultados.	Biopsia protocolizada	Cualitativa dicotómica	Si / No
	Hallazgo en la biopsia protocolo	Cualitativa politómica	Sin alteraciones, rechazo agudo, alteraciones limítrofes, fibrosis intersticial y atrofia tubular, rechazo crónico del injerto.
	Modificación al Tratamiento	Cualitativa dicotómica	Si / No
	Tipo de tratamiento modificado	Cualitativa dicotómica	Tratamiento inmunosupresor o Tratamiento farmacológico general
	Modificación al tratamiento inmunosupresor	Cualitativa politómica	-Cambio de inhibidor de calcineurina

			<ul style="list-style-type: none"> -Incremento en la dosis del inmunosupresor -Reducción de la dosis. -Aumento de la dosis. -Suspensión de medicamento. inmunosupresor. -Otros cambios.
	Modificación al tratamiento farmacológico general	Cualitativa politómica	<ul style="list-style-type: none"> -Inicio de espironolactona. -Inicio o aumento de dosis de IECAS o ARA II. -Inicio de estatinas. -Otros.
3.Comparar la función renal de pacientes con y sin modificaciones al tratamiento basados en los resultados de biopsias protocolizadas en pacientes con trasplante renal.	TFG a los 3, 6, 12 y 24 meses postrasplante	Cuantitativa continua	mililitros / hora (mL/h)
	Cr a los 3, 6, 12 y 24 meses postrasplante.	Cuantitativa continua	miligramos / decilitro (mg/dL)
	Pérdida del injerto	Cualitativa dicotómica	Si / No
	Causa de la pérdida del injerto	Cualitativa politómica	Rechazo por Ac, rechazo por células T, IFTA, nefrotoxicidad, otros.

Definiciones Operacionales

-Edad: Años cumplidos a la fecha del trasplante desde el nacimiento.

-Género: Condición que distingue a una persona entre mujer y hombre.

- IMC pretrasplante:** El Índice de masa corporal que tiene una persona, previo al trasplante renal.
- Presencia de Diabetes Mellitus:** Diagnóstico de Diabetes Mellitus como comorbilidad, previo al trasplante renal o a la fecha.
- Causa ERC:** Motivo de la disminución total o parcial de la función renal previo al trasplante renal.
- Tipo de TRR:** Terapia de reemplazo renal llevada a cabo previo al trasplante renal.
- Tiempo de diálisis:** Tiempo que el paciente requirió de diálisis antes del trasplante renal.
- Historia de Transfusiones:** Antecedentes de la necesidad de transfusiones de hemoderivados.
- Embarazos:** Presencia de embarazos previo al trasplante renal.
- Trasplante previo:** Historia de haber recibido un trasplante renal previo.
- Tipo de Donador de Trasplante actual:** Tipo de donador del injerto renal actual, vivo o cadavérico.
- Haplotipos compartidos:** Cantidad de haplotipos iguales entre donador-receptor.
- Similitud antigénica:** Cantidad de antígenos en común entre donador-receptor.
- PRA moléculas clase I y clase II:** Panel reactivo a anticuerpos de clase I y clase II.
- Anticuerpos antidonador específico:** Anticuerpos presentes dirigidos antidonador previo al trasplante renal y/o durante el rechazo al injerto.
- Creatinina al mes postrasplante:** Creatinina sérica en mg/dl medida al mes postrasplante renal.
- TFG al mes postrasplante:** Tasa de filtrado glomerular en ml/h en base a la fórmula CKD-EPI como método para valorar la función renal, obtenida al mes postrasplante.

-Biopsia protocolizada: Biopsia del injerto realizada a los 3, 6 y 12 meses postrasplante renal.

-Hallazgos en la biopsia protocolizada: Diagnóstico histopatológico de la biopsia protocolizada de acuerdo a clasificación de Banff.

-Modificación al tratamiento: Cambios en la terapia inmunosupresora de acuerdo a los hallazgos de la biopsia protocolo.

-Tipo de tratamiento modificado: Cambio en el tratamiento ya sea terapia de inmunosupresión o farmacológico general.

-Modificación al tratamiento inmunosupresor: Cambios en la terapia de inmunosupresión, ya sea modificación en la dosis o cambio de fármaco.

-Modificación al tratamiento farmacológico general: Inicio de fármacos generales de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

-TFG a los 3, 6, 12 y 24 meses postrasplante: Tasa de filtrado glomerular en ml/h de acuerdo a la fórmula CKD-EPI como método para valorar la función renal, obtenida a los 3, 6, 12 y 24 meses postrasplante renal.

-Cr a los 3, 6, 12 y 24 meses: Creatinina sérica en mg/dL obtenida a los 3, 6, 12 y 24 meses postrasplante renal.

-Pérdida del injerto: Pérdida total de la función del injerto renal, con necesidad de terapia de remplazo renal.

-Causa de la pérdida del injerto: Causa de la pérdida total de la función del injerto.

Selección de fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de información

- La información fue recolectada por medio del análisis del expediente clínico del paciente, incluyendo los reportes de biopsias. Obteniendo del archivo clínico del Hospital General “Dr. Miguel Silva” dichos expedientes.

- Una vez obtenido el expediente clínico, se revisaron las notas de evolución y de consulta externa realizadas por médicos adscritos y residentes de nefrología, en busca de modificaciones en el tratamiento inmunosupresor relacionado a los hallazgos encontrados en las biopsias protocolizadas.
- Se evaluaron los resultados de todos los análisis clínicos y de laboratorio incluidos en el expediente, tomando como datos principales los niveles de creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular (obtenido por medio de la ecuación CKD-EPI) para evaluar la función renal, de los estudios bioquímicos realizados en los meses 3, 6, 12 y 24 meses postrasplante renal.
- Se capturó la información obtenida en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, la cual incluye todas las variables analizadas durante la revisión del expediente clínico. Se analizó la información en SPSS v.21.

Definición del plan de procesamiento y presentación de información

Las variables numéricas se presentan como promedio y desviación estándar en caso de distribución paramétrica. Las variables numéricas con distribución no paramétrica se expresan como mediana y rango intercuartilo. Las variables cualitativas están expresadas como proporción. Para el análisis de las diferencias en la tasa de filtrado glomerular entre los dos grupos, se efectuó prueba T de Student para variables con distribución paramétrica, y prueba U de Mann Whitney para variables con distribución no paramétrica. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05.

ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto fue planteado y desarrollado estrictamente bajo las normativas éticas para la investigación clínica, establecidas en la Ley General de Salud en materia de investigación. Se apega al Código de Nüremberg y respeta los lineamientos de la Declaración de Helsinki.

Ley General de Salud

ARTICULO 3o.- La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan:

- I. Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos;
- II. Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social;
- III. A la prevención y control de los problemas de salud;
- IV. Al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud;
- V. Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y
- VI. A la producción de insumos para la salud.

ARTICULO 13.-En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

ARTICULO 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

- I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen;
- II.- Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
- III.- Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo;
- IV.- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles;
- V.- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala;
- VI.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que

cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación;

VII. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso, y

VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

ARTICULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Código de Nüremberg

I. Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano.

II. El experimento debe ser útil para el bien de la sociedad, irremplazable por otros medios de estudio y de la naturaleza que excluya el azar.

III. Basados en los resultados de la experimentación animal y del conocimiento de la historia natural de la enfermedad o de otros problemas en estudio, el experimento debe ser diseñado de tal manera que los resultados esperados justifiquen su desarrollo.

IV. El experimento debe ser ejecutado de tal manera que evite todo sufrimiento físico, mental y daño innecesario.

V. Ningún experimento debe ser ejecutado cuando existan razones a priori para creer que pueda ocurrir la muerte o un daño grave, excepto, quizás en aquellos experimentos en los cuales los médicos experimentadores sirven como sujetos de investigación.

VI. El grado de riesgo a tomar nunca debe exceder el nivel determinado por la importancia humanitaria del problema que pueda ser resuelto por el experimento.

VII. Deben hacerse preparaciones cuidadosas y establecer adecuadas condiciones para proteger al sujeto experimental contra cualquier remota posibilidad de daño, incapacidad y muerte.

VIII. El experimento debe ser conducido solamente por personas científicamente calificadas. Debe requerirse el más alto grado de destreza y cuidado a través de todas las etapas del experimento, a todos aquellos que ejecutan o colaboran en dicho experimento.

IX. Durante el curso del experimento, el sujeto humano debe tener libertad para poner fin al experimento si ha alcanzado el estado físico y mental en el cual parece imposible continuarlo.

Declaración de Helsinki

Es la misión del médico velar por la Salud de las personas. Los propósitos de la investigación biomédica que involucra a seres humanos deben ser mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos, y entender la etiología y patogénesis de la enfermedad. El avance de la ciencia médica se fundamenta en la investigación que en última instancia debe descansar, en parte, en la experimentación con seres humanos. En el campo de la Investigación biomédica debe reconocerse una diferencia fundamental entre la investigación médica en que la meta principal es el diagnóstico o la terapéutica, y aquella en el que el objetivo esencial es puramente científico. Debido a que es fundamental que los resultados de los experimentos de laboratorio se apliquen a seres humanos para incrementar el conocimiento científico, la Asociación Médica mundial ha preparado recomendaciones como guía para Investigación biomédica que involucre a seres humanos.

El proyecto se envió para su revisión por parte del Comité de Ética en Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y fue aprobado por dichas autoridades. Es considerado como un estudio de riesgo mínimo.

RESULTADOS

En el periodo de 2013 a 2020 se realizaron un total de 180 trasplantes renales dentro del Hospital General “Dr. Miguel Silva”. De los cuales, 82 pacientes contaban con registro de alguna biopsia protocolizada realizada a los 1, 3, 6, 12 y/o 24 meses postrasplante.

Fueron excluidos del estudio 45 pacientes por no contar con expediente clínico físico y 4 más fueron eliminados por falta de estudios de laboratorio de seguimiento. El análisis final incluyó a 33 pacientes, los cuales contaban con expediente clínico completo. Se dividieron en dos grupos y se compararon las características basales, función del injerto renal, los resultados de la biopsia protocolizada y las modificaciones en el tratamiento. El grupo 1 (n=15) se integra por aquellos pacientes en quienes se efectuó cualquier modificación al tratamiento inmunosupresor posterior al análisis de los resultados histopatológicos de la biopsia protocolizada. En el grupo 2 (n=18) se encuentran los pacientes a quienes no se les realizó ningún tipo de modificación en el tratamiento inmunosupresor.

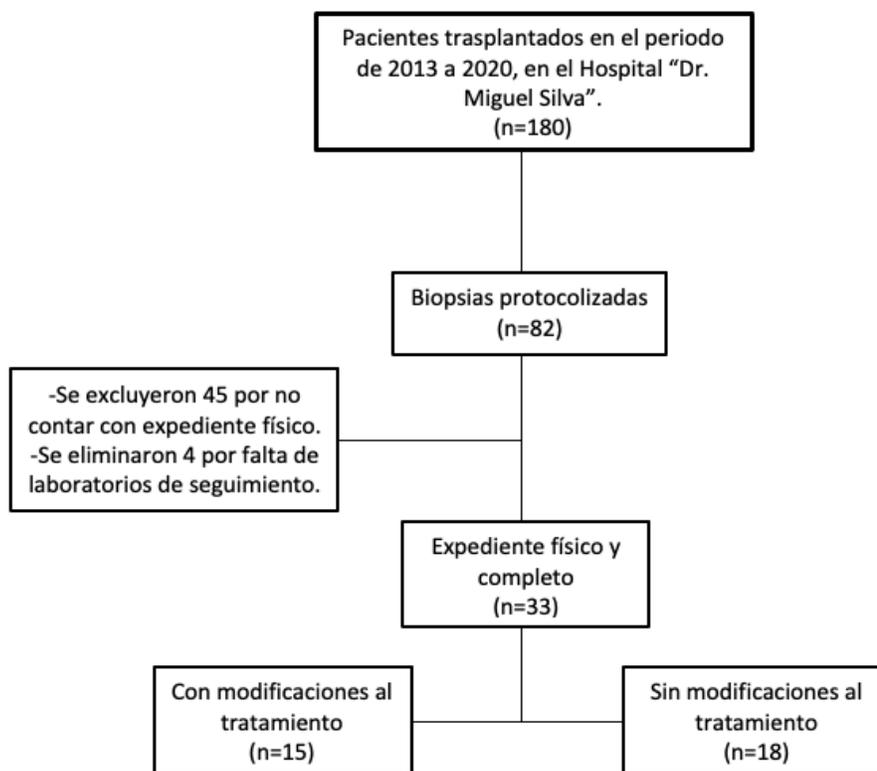


FIGURA 1. Flujograma de investigación

Se estudiaron un total de 33 pacientes. En la (**TABLA 1**) se muestran las características clínicas y bioquímicas basales de la población estudiada, con el análisis de las diferencias entre los dos grupos. La mediana de edad fue de 29 años para el grupo 1 y de 26 años en el grupo 2 ($p=NS$). El peso y el IMC no mostraron diferencia entre ambos grupos, sin embargo, la talla fue significativamente diferente ($p=0.03$) pero clínicamente no fue relevante.

Se observó que la causa de la enfermedad renal crónica con mayor predominio en ambos grupos era la etiología desconocida. En 4 casos (26.6%) del grupo 1 y 1 caso (5.5%) del grupo 2 existía otra alteración como causa de la enfermedad renal ($p= 0.09$). Diabetes mellitus, HAS, glomerulopatía y lupus eritematoso sistémico como causa de la ERC no mostraron diferencias entre ambos grupos.

No se encontró diferencia significativa entre los dos grupos ante la presencia de Diabetes Mellitus como comorbilidad previa al trasplante.

Hubo un predominio de pacientes que cuentan con injerto renal de donador vivo, sin mostrar diferencia estadística entre grupo 1 y grupo 2.

Dentro de los antecedentes para valorar el riesgo inmunológico como lo son transfusiones, embarazos, trasplantes previos, presencia de Ac anti donador específico, y PRA clase I y clase II, no se observaron diferencias entre los dos grupos. La mediana de terapia de reemplazo renal previa al trasplante fue de 18 meses en ambos grupos.

El tratamiento de inducción se llevó a cabo con basiliximab en la mayoría de los casos de los dos grupos. Se observaron diferencias significativamente estadísticas en el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento. En el grupo 1 predominó el uso de ciclosporina como inhibidor de calcineurina en un 73.3% ($p=0.05$). En el grupo 2 predominó el tacrolimus con un 61.1% observando diferencia ($p=0.01$) entre ambos grupos. Toda la población estudiada tenía prednisona y ácido micofenólico como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento.

Tabla 1. Características basales de la población

Variable	Grupo 1 (N=15)	Grupo 2 (N=18)	Valor de p
Edad (años)	29[23, 32]	26[21, 30.7]	NS
Género masculino n (%)	6(50)	10(55.5)	NS
Género femenino n (%)	9(50)	8(44.4)	NS
Antropometría			
Peso (kg)	64.5[60.5, 67.5]	57.2[51, 64]	NS
Talla (m)	1.6[1.6, 1.7]	1.6[1.5, 1.6]	0.03
IMC (kg/m ²)	23.2[21.8,24.6]	23.1[22.3,27]	NS
Causa de ERC n (%)			
Diabetes Mellitus	0	0	NS
HAS	1(6.6)	0	NS
Glomerulopatía	0	2(11.1)	NS
Lupus Eritematoso Sistémico	0	1(5.5)	NS
Desconocido	10(66.6)	14(77.7)	NS
Otro	4(26.6)	1(5.5)	0.09
Diabetes Mellitus n (%)	1(6.6)	1(5.5)	NS
Donador n (%)			
Vivo	13(86.6)	13(72.2)	NS
Cadáver	2(13.3)	5(27.7)	NS
Transfusiones n (%)	3(20)	6(33.3)	NS
Embarazo n (%)	3(20)	1(5.5)	NS
Trasplante previo n (%)	0	1(5.5)	NS
Ac anti-donador específico n (%)	0	0	NS
PRA I (%)	4.3[3.1, 5.4]	4.05[3.5, 4.8]	NS
PRA II (%)	3.47[3.1, 4.4]	4.3[3.1, 5]	NS
Tiempo en diálisis previo al TR (meses)	18[13, 30]	18[11.5, 39]	NS
Tratamiento de inducción n (%)			
Basiliximab	14(93.3)	16(88.8)	NS
Timoglobulina	1(6.6)	2(11.1)	NS
Tratamiento de mantenimiento n (%)			
Ciclosporina	11(73.3)	7(38.8)	0.05
Tacrolimus	3(20)	11(61.1)	0.01
Sirolimus	1(6.6)	0	NS
Prednisona	15(100)	18(100)	NS
Ácido Micofenólico	15(100)	18(100)	NS

ERC: Enfermedad Renal Crónica, HAS: Hipertensión arterial sistémica, Ac: Anticuerpo, PRA: Panel reactivo a anticuerpos, TR: Trasplante renal.

***Las variables numéricas están expresadas en mediana y rango intercuartilo.**

De los pacientes incluidos en el estudio (n=33) se obtuvo un total de 15 pacientes a quienes se les realizó alguna modificación al tratamiento inmunosupresor posterior al análisis del resultado obtenido de la biopsia por protocolo (**TABLA 2**). En 18 pacientes no se efectuaron cambios al tratamiento inmunosupresor posterior al resultado de la biopsia protocolizada.

La modificación que se llevó a cabo con mayor frecuencia fue la reducción de dosis del inmunosupresor con un total de 10 casos (66.6%). A un total de 6 pacientes (40%) se les aumento la dosis del inhibidor de calcineurina, y unicamente en un caso (6.6%) se cambio el inmunosupresor. Hubo 4 casos (26.6%) donde se necesitó otro manejo con bolos de metilprednisolona y uno de ellos aparte requirió plasmaféresis.

En el grupo 1 (n=15) se efectuaron modificaciones al tratamiento farmacológico no inmunosupresor en el 20% de los casos, mientras que en el grupo 2 (n=18) dicha modificación se realizó en un 27.7% de los pacientes, sin encontrarse diferencias significativas. Se observó diferencia estadística ($p=0.008$) en el inicio de espironolactona con un caso del grupo 1 comparado con el grupo 2 que no presentó casos. En el grupo 2 se inició tratamiento con valganciclovir, sitagliptina y propanolol en 3 casos, lo que demuestra una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.07$) comparando ambos grupos.

Tabla 2. Modificaciones al tratamiento con base a los hallazgos en la biopsia protocolizada			
Variable	Grupo 1 (N=15)	Grupo 2 (N=18)	Valor de p
Modificación al tratamiento Inmunosupresor n (%)	15(100)	0	<0.001
Cambio de ICN	1(6.6)	0	NS
Aumento de dosis	6(40)	0	0.003
Reducción de dosis	10(66.6)	0	<0.001
Suspensión de medicamento	0	0	NS
Otro:	4(26.6)	0	0.02
Bolos de MTP	4(100)	0	<0.001
Plasmaféresis	1(33.3)	0	0.02
Sin modificación	0	18(100)	<0.001
Modificación al tratamiento farmacológico n(%)	3(20)	5(27.7)	NS
Inicio espironolactona	1(33.3)	0	0.008
Inicio o incremento IECA o ARA II	0	0	NS
Inicio estatinas	1(33.3)	0	0.008
Otra:	2(13.3)	5(27.7)	NS
Inicio alopurinol	2(100)	2(40)	NS
Inicio valganciclovir	0	1(20)	0.07
Inicio sitagliptina	0	1(20)	0.07
Inicio propanolol	0	1(20)	0.07
Ninguna	12(80)	13(72.2)	NS
ICN: Inhibidor de la calcineurina, MTP: Metilprednisolona, IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: Antagonista del receptor de angiotensina II.			

Se analizó la función renal durante 2 años posterior al trasplante renal (TABLA 3), FIGURA 1 y FIGURA 2.

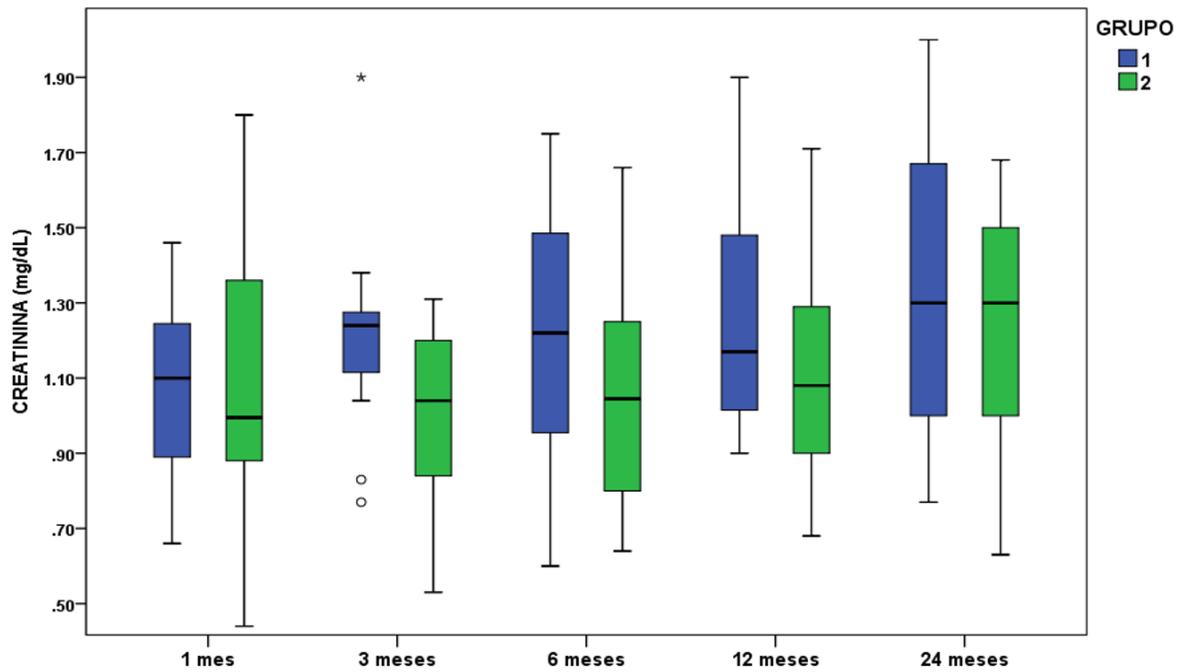
Se observó que los niveles de creatinina a los 3 meses en el grupo 1 eran superiores, con una mediana de 1.24 mg/dL comparado con el grupo 2 donde la mediana fue de 1 mg/dL, obteniendo significancia estadística (p=0.009). No se observaron diferencias en los niveles de creatinina a 1, 6, 12 y 24 meses.

La tasa de filtración glomerular se mostró más baja a los 3 y 6 meses en el grupo 1. Con una mediana de 73.4 ml/min, comparado con el grupo 2 donde la mediana fue de 82.6 ml/min y 82.5 ml/min a los 3 ($p=0.10$) y a los 6 ($p=0.06$) meses respectivamente.

Tabla 3. Función renal durante el seguimiento.			
Variable	Grupo 1 (N=15)	Grupo 2 (N=18)	Valor de p
Creatinina (mg/dL)			
1 mes	1.1[0.89,1.25]	0.99[0.88, 1.29]	NS
3 meses	1.24[1.11, 1.28]	1[0.9, 1.2]	0.009
6 meses	1.2[0.99, 1.49]	1.02[0.8, 1.25]	NS
12 meses	1.17[1.02, 1.48]	1.08[0.91, 1.27]	NS
24 meses	1.3[1, 1.67]	1.3[1, 1.5]	NS
Tasa de Filtrado Glomerular (ml/min)			
1 mes	79.4[66, 103.1]	80.7[70.8,106.8]	NS
3 meses	73.4[63.9, 83.8]	82.6[71.9, 97.7]	0.10
6 meses	73.4[59.3, 80]	82.5[76.6, 103.2]	0.06
12 meses	65.9[57.8, 92.2]	79[73.9, 87.2]	NS
24 meses	70[51.7, 92]	71.4[59.8, 89.2]	NS
*Las variables numéricas se expresan en mediana y rango intercuartilo.			

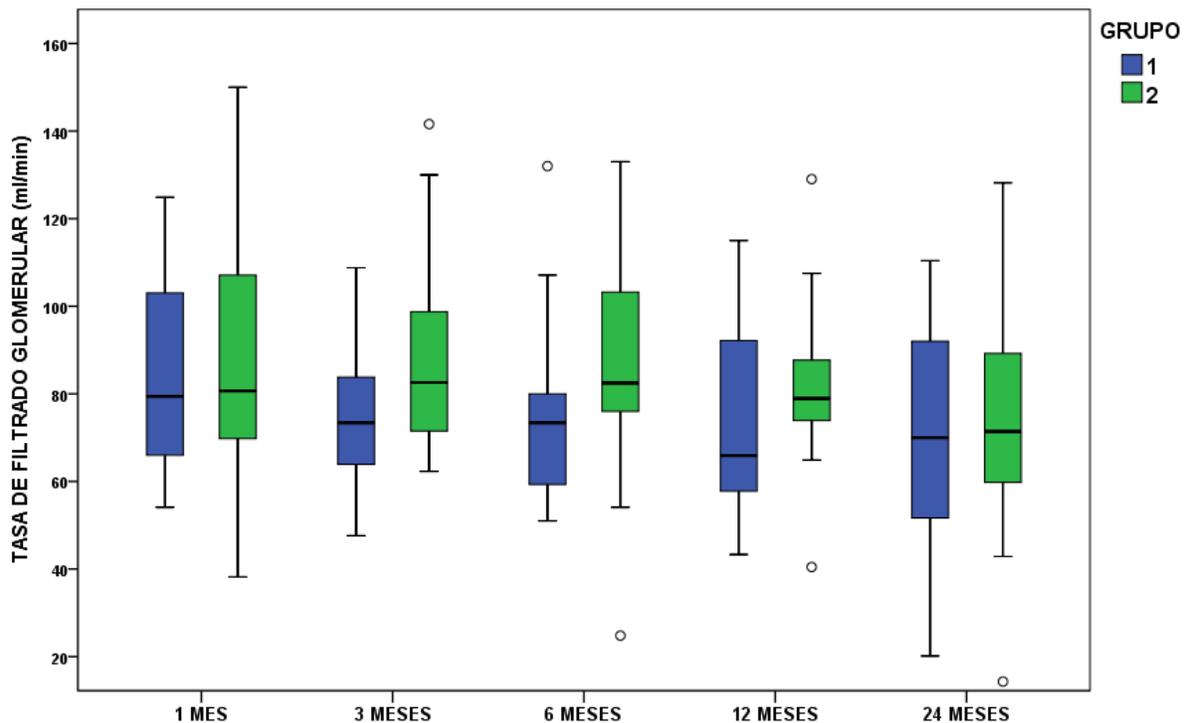
El siguiente gráfico de cajas y bigotes (**FIGURA 1**) expresa los niveles de creatinina sérica durante el seguimiento de los pacientes. Se observa que el grupo 1 mostró niveles más elevados a los 3 meses de seguimiento. Sin embargo, podemos observar que los niveles de creatinina fueron iguales en ambos grupos a los 2 años post trasplante renal.

FIGURA 1. Niveles de creatinina sérica durante el seguimiento.



La tasa de filtración glomerular se demostró más baja en el grupo 1 a los 3 y 6 meses de seguimiento. Sin embargo, el desenlace a los dos años demuestra niveles similares en los dos grupos.

FIGURA 2. Tasa de Filtración Glomerular durante el seguimiento.



Se realizó el análisis de la función renal al momento de la biopsia protocolizada (**TABLA 4.A**). En el cual se demostró una tendencia ($p=0.06$) en los niveles de creatinina, ligeramente más elevada en el grupo 1, con una mediana de 1.22 mg/dl en el grupo 1 y 1.02 mg/dl en el grupo 2. Así mismo, la tasa de filtración glomerular ($p=0.08$) se vio más baja en el grupo 1 con una mediana de 73.7 ml/min, comparado con el grupo 2 con 85.7 ml/min. Las siguientes dos tablas muestran las alteraciones histológica en base al grado de afectación (puntaje del 0 al 3) de acuerdo a la clasificación de Banff.

La mayoría de las muestras de las biopsias protocolizadas fueron de adecuada calidad en ambos grupos, con un 53.3% en el grupo 1 y 61.1% del grupo 2.

Tabla 4.A Función renal al momento de la biopsia y alteraciones histológicas en la biopsia del injerto renal

Variable	Grupo 1 (N= 15)	Grupo 2 (N=18)	Valor de p
Creatinina (mg/dl)	1.22 [1.07, 1.34]	1.02 [0.8, 1.18]	0.06
TFG (ml/min)	73.7 [63.2, 87.8]	85.7[72.9, 108.7]	0.08
Calidad n(%)			
Adecuada	8(53.3)	11(61.1)	NS
Limitada	3(20)	3(16.7)	NS
No satisfactoria	4(26.7)	4(22.2)	NS
Tubulitis n(%)			
t0	10(66.6)	13(72.2)	NS
t1	1(6.7)	3(16.7)	NS
t2	2(13.3)	2(11.1)	NS
t3	2(13.3)	0	NS
Infiltrado inflamatorio intersticial n(%)			
i0	10(66.7)	14(77.8)	NS
i1	2(13.3)	2(11.1)	NS
i2	2(13.3)	2(11.1)	NS
i3	1(6.7)	0	NS
Glomerulitis aguda n(%)			
g0	14(93.3)	18(100)	NS
g1	0	0	NS
g2	1(6.7)	0	NS
g3	0	0	NS
Inflamación capilares peritubulares n(%)			
ptc0	14(93.3)	18(100)	NS
ptc1	0	0	NS
ptc2	1(6.7)	0	NS
ptc3	0	0	NS
Hialinización arteriolar n(%)			
ah0	11(73.3)	18(100)	0.02
ah1	2(13.3)	0	NS
ah2	2(13.3)	0	NS
ah3	0	0	NS
ah1-ah2	4(26.7)	0	0.02
Endarteritis n(%)			
v0	14(93.3)	18(100)	NS
v1	1(6.7)	0	NS
v2	0	0	NS
v3	0	0	NS
Glomerulopatía del trasplante n(%)			
cg0	15(100)	18(100)	NS
cg1	0	0	NS
cg2	0	0	NS
cg3	0	0	NS

*Las variables numéricas están expresadas en mediana y rango intercuartilo.

Las alteraciones que se observaron con mayor frecuencia (**TABLA 4.A**) en el grupo 1 fueron tubulitis (t3 y t4) infiltrado inflamatorio intersticial (i1 y i2) y hialinización arteriolar (ah1 y ah2) con un total de 4 casos (26.7%) cada uno, (**TABLA 4.B**) fibrosis intersticial (ci1) con 2 casos y atrofia tubular (ct1 y ct2) con 3 casos.

Dentro del grupo 2, los hallazgos histológicos más frecuentes fueron tubulitis grado (t1 y t2) con un total de 5 casos, infiltrado inflamatorio intersticial (i1 y i2), atrofia tubular (ct1 y ct2) con 4 casos cada uno. Sin embargo unicamente se mostró significancia estadística (p=0.02) en hialinosis arteriolar (ah1 y ah2), con 4 casos (26.7%) en el grupo 1 comparado con el grupo 2 donde no se presentó esa alteración.

Tabla 4.B Alteraciones histológicas en la biopsia del injerto renal.

Variable	Grupo 1 (N=15)	Grupo 2 (N=18)	Valor de p
Fibrosis intersticial n(%)			
ci0	13(86.7)	12(66.7)	NS
ci1	2(13.3)	2(11.1)	NS
ci2	0	1(5.6)	NS
ci3	0	0	NS
Atrofia tubular n(%)			
ct0	12(80)	14(77.8)	NS
ct1	2(13.3)	2(11.1)	NS
ct2	1(6.7)	2(11.1)	NS
ct3	0	0	NS
Fibrosis subíntima n(%)			
cv0	15(100)	16(88.9)	NS
cv1	0	2(11.1)	NS
cv2	0	0	NS
cv3	0	0	NS
Matriz mesangial n(%)			
mm0	14(93.3)	18(100)	NS
mm1	0	0	NS
mm2	1(6.7)	0	NS
mm3	0	0	NS
Infiltrado Inflamatorio total n(%)			
ti0	8(53.3)	12(66.7)	NS
ti1	4(26.7)	3(16.7)	NS
ti2	2(13.3)	2(11.1)	NS
ti3	1(6.7)	1(5.6)	NS

A la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio se les realizó la biopsia protocolizada entre los primeros 3 y 6 meses (**TABLA 5.**) post trasplante renal.

No se encontraron diferencias en cuanto a las biopsias realizadas en el primer mes y a los 12 meses.

Tabla 5. Momento de realización de biopsia protocolizada.			
Mes	Grupo 1 (n=15)	Grupo 2 (n=18)	Valor de p
1	1 (6.7)	0	NS
3 - 6	10 (66.7)	14 (77.8)	NS
12	4 (26.7)	4 (22.2)	NS

En la (**TABLA 6.**) se relatan los diagnósticos histopatológicos encontrados en las biopsias protocolo. El 100% de las biopsias del grupo 1 presentaban alguna alteración y un 72.2% del grupo 2, lo que arroja una diferencia estadística ($p=0.008$). El resto de biopsias (5) del grupo 2 fueron reportadas como dentro de límites normales.

El diagnóstico histológico que predominó en el grupo 1 fue la toxicidad asociada a inhibidores de calcineurina. Con un total de 4 casos (26.6%), 2 con toxicidad crónica y 2 con toxicidad aguda. Sin embargo sin mostrar diferencia comparado con el grupo 2 donde se observaron 2 casos (11.1%) de toxicidad aguda.

En el grupo 2 predominaron las alteraciones limítrofes con 3 casos (16.7%) y la fibrosis con 3 casos (16.7%), donde 1 de ellos fue intersticial y el resto subíntima.

Ninguno de los diagnósticos histológicos mostró diferencias significativas al momento de comparar entre ambos grupos.

Tabla 6. Diagnósticos histológicos de la biopsia protocolizada.

Alteración histológica	Grupo 1 (n=15)	Grupo 2 (n=18)	Valor de p
Con alteración histológica	15(100)	13(72.2)	0.008
RAMA	1(6.7)	0	NS
RAMCT	2(13.3)	1(5.6)	NS
Alteraciones limítrofes	1(6.7)	3(16.7)	NS
Toxicidad por ICN	4(26.6)	2(11.1)	NS
Hialinosis arteriolar	1*(6.7)	0	NS
Daño subcapsular	2(13.3)	0	NS
Vacuolización tubular	2(13.3)	2*(11.1)	NS
Daño tubular	3(20)	2(11.1)	NS
Fibrosis subíntima o intersticial	0	3(16.7)	NS
Necrosis tubular	0	1(5.6)	NS
Mesangiolisis	0	1(5.6)	NS

**Ac: Anticuerpos, ICN: Inhibidores de la calcineurina.
(* asociado a otro hallazgo histopatológico.**

DISCUSIÓN

Un estudio realizado por *López Garrigos et al.*(2014) en Toledo, España, analizó ciertas características antropométricas de pacientes previo al trasplante y 1 año posterior a este. Se observó que un mayor porcentaje de los pacientes de dicho estudio eran de género masculino, con una edad promedio de 60 años y la mayoría de los pacientes tenían un IMC de 26.28 ± 4.75 . En los estudios de *Borroto Díaz et al.* (2012) y *A. Dávila et al.* (2017) se reportó también predominio del género masculino, con una edad promedio de 41.3 y 43 años respectivamente. De acuerdo a los resultados de estas investigaciones podemos observar que nuestra población analizada era más joven, con una edad promedio de 28 años. A diferencia de los estudios señalados previamente, nosotros encontramos un ligero predominio del género femenino en la población analizada (51.5%).

En el 72% de los casos reportados de este estudio la etiología de la enfermedad renal crónica que llevó a los pacientes a requerir un trasplante era

desconocida. Lo cual es similar al estudio publicado por la Asociación Mexicana de Cirugía General, *Holm Corzo et al.* (2002) donde se analizaron 500 pacientes con trasplante renal reportó que en el 38% de su población no se estableció la causa de la enfermedad renal crónica. La segunda causa de ERCT en dicha población fue la glomerulonefritis (32%). *Borroto et al.* (2012) Muestra que la etiología con mayor prevalencia para pérdida de la función renal fue la hipertensión arterial sistémica en un 44.3% de los casos.

La mayoría de los injertos trasplantados en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo de 2013 a 2020 incluídos en este estudio fueron provenientes de donador vivo (78.8%). Esto es similar a los reportado por *Holm Corzo et al.*(2002) con mayoría de pacientes trasplantados con riñón de donador vivo. Múltiples estudios demuestran que hasta la fecha en nuestro país existe una mayor prevalencia de donantes vivos vs donantes fallecidos. Nuestros resultados contrastan con lo reportado por el Instituto de Nefrología de la Habana, Cuba quienes analizaron un total de 51 pacientes con trasplante renal y e observó que la mayoría fue proveniente de donador cadavérico (70.6%).

Dentro de los riesgos inmunológicos analizados en nuestra población las transfusiones previas al trasplante renal fueron encontradas en 27.3%. *Moreno Ley et al.* (2016) analizó pacientes con trasplante renal que recibieron alguna terapia de desensibilización. Dicho estudio reportó que el 90% de su población había tenido al menos una transfusión previa al trasplante renal. Mismo estudio demostró que la mayoría de sus pacientes tenía niveles de PRA clase I y II entre 30 y 50 %, comparado con el presente estudio en el que el promedio de los niveles de PRA clase I y II fueron 5.5% y 4.1% respectivamente.

El tener antecedente de embarazos previos al trasplante es considerado un riesgo inmunológico. El estudio realizado por *Cruz Nina* (2014) en La Paz, Bolivia, reporta que aquellas pacientes con embarazo previos al trasplante renal presentan títulos más elevados en las pruebas de PRA clase I y II. Lo que aumenta el riesgo

de presentar rechazo al injerto. En nuestro estudio 4 de las pacientes incluídas habían presentado al menos un embarazo previo al trasplante, 3 de ellas mostraron alteraciones histológicas en la biopsia protocolizada que a criterio del médico requirieron una modificación en el tratamiento inmunosupresor.

Un estudio realizado en Cordoba, España, *Pérez Blancas et al. (2015)* analizó 42 artículos acerca de la calidad de vida de los pacientes con trasplante renal. En este se demostró que existe una correlación negativa entre el tiempo en diálisis previo al trasplante y la calidad de vida del paciente. A mayor tiempo en diálisis peor calidad de vida. La mediana de tiempo en diálisis reportada en nuestro estudio fue de 18 meses, no se encontraron diferencias entre los dos grupos que demuestren un peor desenlace de los pacientes.

Actualmente no existe un consenso internacional para el mejor tratamiento inmunosupresor de inducción en los pacientes que serán sometidos a un trasplante renal. Dentro de nuestro centro los dos fármacos utilizados son la timoglobulina y el basiliximab. Los resultados de nuestra investigación demuestran un mayor uso de basiliximab con un 90.9%, timoglobulina se utilizó únicamente en 3 pacientes. *Martínez Mier y cols (2014)* realizaron un análisis de 64 pacientes sometidos a trasplante renal. Dentro de su estudio se demostró un mayor uso de basiliximab (62.5%) como agente de inducción comparado con timoglobulina (37.5%). Aquellos pacientes considerados de alto riesgo fueron quienes recibieron timoglobulina. Tres de los pacientes incluídos en esta investigación recibieron timoglobulina como terapia de inducción, una de ellos con antecedentes positivos para transfusiones, embarazo y trasplante previo. Lo cual infiere un mayor riesgo inmunológico. Así mismo en el estudio de *Leyva de la Torre et al. (2011)* realizaron la inducción con timoglobulina en los pacientes con alto riesgo inmunológico. Ellos determinaron como riesgo alto aquellos que cumplían con alguno de los siguientes criterios: pacientes con segundos trasplantes o con 3 o menos compatibilidades en el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) o aquellos con anticuerpo reactivo contra panel (PRA) mayor que 0 %.

La presente investigación mostró un predominio de pacientes que contaban con ciclosporina (54.5%) como inhibidor de calcineurina, comparado con tacrolimus (42.2%). Cabe destacar que el grupo 1 (pacientes que recibieron modificaciones en el tratamiento inmunosupresor) tiene un mayor porcentaje de pacientes con ciclosporina (73.3%) como parte de la terapia de inmunosupresión de mantenimiento. Lo que demuestra que la presencia de este fármaco versus tacrolimus es parte importante para el nefrólogo para tomar la decisión de realizar modificaciones al tratamiento de inmunosupresión ante algún hallazgo histológico de las biopsias protocolizadas.

Un estudio multicéntrico en Estados Unidos por *Vicenti F. et al.* (2003) mostró que un gran porcentaje de los pacientes con ciclosporina tuvieron rechazo al injerto motivo por el cual se tuvo que cambiar a tacrolimus como inhibidor de calcineurina. Sin embargo, múltiples investigaciones han demostrado que a pesar de que los pacientes con tacrolimus tienen una menor incidencia de rechazo agudo, la supervivencia del paciente e injerto son similares a corto y largo plazo con ambos fármacos.

El 100% de nuestra población tenía una inmunosupresión de mantenimiento con prednisona y micofenolato de mofetilo (MMF). *Vanrenterghem Y et al.* (2005) demostró en un estudio multicéntrico europeo comparó esquema con MMF, prednisona y tacrolimus vs esquema sin esteroide. Demostró que la tasa de rechazo dentro de los primeros 6 meses era similar en ambos grupos, con menor incidencia de efectos adversos en el grupo sin esteroide.

Es bien sabido que la función del injerto renal disminuye progresivamente a lo largo del tiempo. En el estudio realizado por *Jiménez del Cerro y cols.* (2001) se analizó la función renal en diferentes grupos etarios durante el seguimiento del paciente trasplantado. Se demostró que los pacientes menores de 40 años tuvieron una media de creatinina sérica en el primer trimestre de seguimiento de 1.62 mg/dl, segundo trimestre con 2.01 mg/dl, cuarto trimestre 2.23 mg/dl y octavo trimestre con 2.52 mg/dl. Lo cual demuestra que la correlación es directamente proporcional entre el tiempo de evolución postrasplante renal y los niveles de creatinina sérica. *Martinez-Mier G y cols.* (2014) analizaron un total de 260 pacientes con trasplante

renal y evaluaron la función del injerto en base a los niveles de depuración de creatinina. Observaron una caída paulatina de la depuración de creatinina; al año (66.6 ml/min), a los 3 años (67 ml/min) y a los 5 años (53 ml/min).

En nuestro estudio se reportó un promedio de 1.08 mg/dl en el primer mes, 1.10 mg/dl, 1.15 mg/dl, 1.17 mg/dl, 1.36 mg/dl a los 3, 6, 12 y 24 meses respectivamente. Se demostró tendencia estadística ($p=0.009$) en cuanto a los niveles de creatinina a los 3 meses de seguimiento entre grupo 1 (1.24mg/dl) y el grupo 2 (1 mg/dl). Nuestros resultados también demuestran que el tiempo influye negativamente en los niveles de creatinina a lo largo del seguimiento del paciente con trasplante renal.

En cuanto a la tasa de filtrado glomerular (TFG); el estudio de *S. Gill et al.* (2003) que analizó todos los pacientes trasplantados de 1987 a 1996 en Estados Unidos, reportó una media y desviación estandar de 49.6 ± 15.4 ml/min/m² a los 6 meses postrasplante renal. Se encontró un decremento de la TFG de -1.6 ± 6.5 por año, con una progresión más rápida en los pacientes con TFG mayor al inicio del seguimiento.

La población general del presente estudio mostró una TFG de 86.6, 83.6, 81.6, 78.1 y 71.7 ml/min/m² a los 1, 3, 6, 12 y 24 meses respectivamente. Así mismo se demuestra una disminución progresiva a lo largo del tiempo. Una vez dividida la población en los dos grupos se reportó una TFG menor a los 3 y 6 meses en el grupo 1 (73.4 ml/min) con respecto al grupo 2 (82.6 y 82.5 ml/min) sin embargo no fue estadísticamente significativo ($p=0.10$ y 0.06).

Las biopsias protocolizadas en el trasplante renal han sido motivo de múltiples investigaciones para conocer el gran beneficio que ofrecen a los pacientes. Múltiples centros alrededor del mundo no cuentan con biopsias protocolizadas como parte del seguimiento del paciente postrasplanteado. En nuestro hospital se llevan a cabo las biopsias protocolizadas como parte de la vigilancia del injerto. Se realizan a 1, 3, 6, 12 y 24 meses postrasplante. En el artículo de revisión publicado por *R. Chapman* (2012) se demuestra que la vigilancia del paciente postrasplanteado en base a los niveles de creatinina es efectivo, excepto en aquellos pacientes que presentan función del injerto renal retardada. La detección histológica de rechazo agudo mediado por anticuerpos o la presencia de C4d permite promover un manejo

agresivo y anticipado del rechazo (plasmaféresis, inmunoglobulina y rituximab). Actualmente no existe un tiempo establecido para realizar una biopsia protocolizada, cada una dependerá de los riesgos inmunológicos del paciente, terapia de inmunosupresión, el apego al tratamiento y de la insitución hospitalaria. *R. Chapman* (2012) hace referencia que los pacientes con incompatibilidad ABO deberían tener una vigilancia más estrecha comparado con los pacientes que cursan con su primer injerto renal. Se reportó que casi el 50% de los pacientes que presentan rechazo subclínico en la biopsia protocolizadas de 3 meses desarrollaron fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA) a los 12 meses. Otros estudios reportan que la presencia de rechazo subclínico está asociado a un mayor riesgo de rechazo crónico mediado por anticuerpos en un 52.3%.

En el estudio de rechazo al injerto renal de tipo borderline (alteraciones limítrofes) del autor *Nankivell B* (2020) se demuestra que existe un aumento en la incidencia de rechazo, pérdida de masa nefronal, deterioro funcional, formación de anticuerpos anti-donador específicos e incluso pérdida del injerto en los pacientes con antecedente de diagnóstico histológico de rechazo de tipo borderline. Motivo por el cual el tratamiento a este tiene como objetivo mitigar y suprimir el daño tubular ocasionado por la respuesta inmune y así reducir el daño funcional del injerto. No obstante se tiene que tomar en cuenta los riesgos y beneficios entre la respuesta autoinmune no controlada versus los efectos adversos como son las infecciones oportunistas en caso de disminuir en exceso la respuesta inmune del huesped. Siendo esto último un riesgo que aumenta la morbi-mortalidad del paciente.

En el artículo publicado por *Dale L. et al.* (2020) se demostró que no existieron diferencias en cuanto a la función del injerto posterior a la indicación de tratamiento en los pacientes que demuestran alteraciones histológicas tipo borderline.

La biopsia protocolizada es un método efectivo para prevenir de manera oportuna la falla del injerto renal en pacientes con rechazo subclínico. Sin embargo, actualmente no hay un acuerdo internacional que demuestre cual es el mejor tiempo durante el seguimiento del paciente con trasplante renal para realizar una biopsia protocolizada.

Todos los pacientes que tengan como hallazgo histológico cualquier tipo de rechazo al injerto (mediado por anticuerpos, mediado por células T o mixto) deben recibir tratamiento para la remisión del mismo; siendo estas antes mencionadas las únicas alteraciones histológicas con indicación absoluta para modificar el tratamiento inmunosupresor del paciente con trasplante renal.

Existen múltiples alteraciones histológicas que pueden ser indicadores de deterioro del injerto a corto o largo plazo. Sin embargo, aún no existe un consenso que hable de un tratamiento específico para cada una de ellas. Este dependerá del hallazgo histológico, riesgo inmunológico, terapia de inmunosupresión de mantenimiento y el estado clínico de cada paciente.

La función del injerto renal a los 2 años de pacientes quienes a criterio médico requirieron de alguna modificación al tratamiento inmunosupresor comparado con aquellos que no requirieron logró mantenerse igual.

CONCLUSIONES

La función del injerto renal es similar a los dos años en pacientes con modificaciones al tratamiento basados en resultados de biopsias protocolizadas comparada con la función renal de pacientes sin modificaciones al tratamiento. Atribuido a que dichas modificaciones fueron realizadas oportunamente de acuerdo a los hallazgos obtenidos en las biopsias protocolizadas.

El criterio clínico es fundamental para definir si se debe indicar tratamiento a los pacientes con alteraciones en la biopsia protocolizada.

Ante alguna alteración histológica con indicación relativa para realizar modificaciones al tratamiento inmunosupresor, se debe tomar en cuenta el riesgo inmunológico para efectuar o no dichas modificaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abeling, T., Scheffner, I., Karch, A., Broecker, V., Koch, A., Haller, H., Schwarz, A., & Gwinner, W. (2019). Risk factors for death in kidney transplant patients: Analysis from a large protocol biopsy registry. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(7), 1171–1181. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy131>
- Aczel Sánchez-Cedillo,* José Cruz-Santiago, F. B. M.-R., & Sergio Hernández-Estrada, | Catalina García-Ramírez. (2020). Carga de la Enfermedad: Insuficiencia Renal, Diálisis-Hemodiálisis Y Trasplante Renal En México. Costo de la Enfermedad. *Revista Mexicana de Trasplantes*, 9(1), 15–25. <https://doi.org/10.35366/94025>
- Alberú-Gómez, J., & Kelber Berger, J. (2020). Referencia del paciente con Enfermedad Renal Crónica para trasplante: ¿Quién debe completar el protocolo? Sistema de referencia y contrarreferencia. *Revista Mexicana de Trasplantes*. <https://doi.org/10.35366/93477>
- Borroto Diaz, G., Caballero González, M., & Chong López, A. (2016). Relación entre los resultados de la biopsia del trasplante renal, según la clasificación de Banff del 2011, y el tiempo de vida del injerto. *Revista Cubana de Medicina*, 55(2), 97–113.
- Calabria, E. R. (2019). *Inmunobiología del Trasplante. Estudios inmunológicos del donante y del receptor del trasplante renal INMUNOBIOLOGÍA DEL TRASPLANTE Sistema principal*. 1–22.
- Carga de la enfermedad renal crónica en México. (2017). *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*.
- Chan, C. T., Blankestijn, P. J., Laura, M., Harris, D. C. H., Lok, C. E., Wang, A. Y., Cheung, M., Winkelmayr, W. C., Pollock, C. A., Ga-, M., Ste-, P. E., & Wheeler, D. C. (2019). *y prescripción: conclusiones de Conferencia de Con- troversia de KDIGO (Kidney Disease Improving Glo- bal Outcomes)*. 37–47.
- Chapman, J. R. (2012). Do protocol transplant biopsies improve kidney transplant outcomes? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 21(6), 580–586. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32835903f4>
- Charles, C., & Ferris, A. H. (2020). Chronic Kidney Disease. In *Primary Care - Clinics in Office Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.001>
- Cruz Nina, S. M. (2014). *SENSIBILIZACIÓN Y ESPECIFICIDAD DE ANTICUERPOS ANTI-HLA CLASE I Y II INDUCIDO POR EMBARAZO EN RECEPTORAS DE TRASPLANTE RENAL*. 182.
- Dale, L. A., Brennan, C., Batal, I., Morris, H., Jain, N. G., Valeri, A., Husain, S. A., King, K., Tsapepas, D., Cohen, D., & Mohan, S. (2020). Treatment of borderline infiltrates with minimal inflammation in kidney transplant recipients has no effect on allograft or patient outcomes. *Clinical Transplantation*, 34(9), 0–3. <https://doi.org/10.1111/ctr.14019>
- Dávila, F. A., Pareja, M. J., Rodríguez, E. S., Fajardo, W. R., Luna, R. D., & Flórez, K. V. (2017). Survival analysis after kidney transplant (retrospective cohort). *Urología Colombiana*, 26(1), 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.uroco.2016.03.005>
- do Borroto Díaz, G., la Barceló Acosta, M., & ra Cabrera Valdés, L. (2012). Ganancia de peso, dismetabolía y función renal al año del trasplante renal. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*.
- El Ters, M., Grande, J. P., Keddiss, M. T., Rodrigo, E., Chopra, B., Dean, P. G., Stegall, M. D., & Cosio, F. G. (2013). Kidney allograft survival after acute rejection, the value of follow-up biopsies. *American Journal of Transplantation*, 13(9), 2334–2341. <https://doi.org/10.1111/ajt.12370>

- Favi, E., James, A., Puliatti, C., Whatling, P., Ferraresso, M., Rui, C., & Cacciola, R. (2020). Utility and safety of early allograft biopsy in adult deceased donor kidney transplant recipients. *Clinical and Experimental Nephrology*, 24(4), 356–368. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01821-7>
- Gil-romero, D., Jalomo-martínez, B., Gómez-navarro, B., Umf, N., Morelia, I., & Adiestramiento, M. (2017). *Asociación entre los cambios por inhibidores de la calcineurina en biopsias protocolizadas y la función del injerto renal*. 6, 45–52.
- Gill, J. S., Tonelli, M., Mix, C. H., & Pereira, B. J. G. (2003). The change in allograft function among long-term kidney transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(6), 1636–1642. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000070621.06264.86>
- Gómez-Sánchez, J., Gabilondo-Pliego, B., Pablo Alessio-Robles, L., del Carmen Manzano Robleda, M., & Bordes-Aznar, J. (2013). Trasplante renal: Epidemiología y características clínicas en cinco años. *Rev Invest Med Sur Mex, Octubre-Diciembre*, 20(4), 214–216. www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_
- Grino, J. M. (1993). Inmunoprofilaxis En El Trasplante Renal. *Nefrología*, 13(SUPPL. 2), 21–24.
- Hernández-Méndez, E. A., Oropeza-Barrera, I., Dávila-Castro, J. J., Sánchez-Cedillo, A., Navarro-Vargas, L., Noriega-Salas, L., Vilatobá-Chapa, M., Gabilondo-Pliego, B., Contreras-Saldivar, A., Uribe-Uribe, N., Morales-Buenrostro, L. E., & Alberú-Gómez, J. (2013). Incidencia de rechazo agudo en pacientes con disfunción del injerto renal. *Revista de Investigacion Clinica*, 65(5), 412–419.
- Hernández Marrero, D., & González-molina Alcaide, M. (2019). Resultados globales del trasplante renal. *Nefrología Al Día*. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-resultados-globales-del-trasplante-renal-58>
- Holm Corzo, A., Jiménez Domínguez, A., Hernández Domínguez, M., Camarena Arias, A., Sanchez Rangel, J., Pérez Molina, L., Muñiz Toledo, V., Lagunas Muñoz, J., Espinosa González, A., Soberanes Hernández, A., Bonilla Rivera, L. C., & Zaldivar Cervera, J. (2002). *Trasplante renal de donador vivo relacionado y donador cadáver : experiencia con 500 casos*. 24, 116–123.
- Huidobro E., J. P., Tagle, R., & Guzmán, A. M. (2018). Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Revista Médica de Chile*. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300344>
- Jiménez del Cerro, L., Franco, A., Rivera, F., & Olivares, J. (2001). Evolución de la función renal en el trasplante renal. factores predictivos del deterioro funcional. *Nefrología (Madr.)*, XXI, 295–304.
- Leyva de la Torre, C., Calderón Cordero, M., Pérez Rodriguez, A., & Pérez de Prado Valdivia, J. C. (2011). Uso de timoglobulina y de basiliximab en terapia de inducción de inmunosupresión en trasplante renal. *Revista Cubana De Artritis Septica*, 8(1817–5996), 8. <http://files.sld.cu/reuma/files/2012/04/artritis-reumatoide-pdf.pdf>
- Lodhi, S. A., & Meier-Kriesche, H. U. (2011). Kidney allograft survival: The long and short of it. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(1), 15–17. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq730>
- López Garrigós, P., Rojas Guadamilla, I., González Calero, A., Mas Agrafojo, C., Gálvez Velasco, A., Vargas Ramírez, P., Martínez Velasco, M. . J., & Briceño Sánchez, G. (2014). Evolución del peso en pacientes durante el primer año del trasplante renal. *Enfermería Nefrológica*, 17(3), 209–215. <https://doi.org/10.4321/s2254-28842014000300008>
- Martínez-Castelao, A., Górriz, J. L., Bover, J., Segura-de la Morena, J., Cebollada, J., Escalada, J., Esmatjes, E., Fácila, L., Gamarra, J., Gràcia, S., Hernánd-Moreno, J., Llisterri-Caro, J. L., Mazón, P., Montañés, R., Morales-Olivas, F., Muñoz-Torres, M., De Pablos-Velasco, P., De Santiago, A., Sánchez-Celaya, M., ... Tranche, S. (2014).

- Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 34(2), 243–262. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12455>
- Martínez-mier, G., Ávila-pardo, S. F., Soto-miranda, E., Méndez-lópez, M. T., & Budar-fernández, L. F. (2014). trasplante renal de donante fallecido en Veracruz , México. *Revista Mexicana de Trasplantes*, 3, 17–21.
- Martínez Gutiérrez, F., Roy García, I. A., & Torres Rodríguez, J. L. (2019). Terapia sustitutiva y su impacto en calidad de vida de pacientes con enfermedad renal crónica terminal. *Atención Familiar*, 27(1), 22. <https://doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2020.1.72277>
- Mincham, C. M., Gibson, I. W., Sharma, A., Wiebe, C., Mandal, R., Rush, D., Nickerson, P., Ho, J., Wishart, D. S., & Blydt-Hansen, T. D. (2018). Evolution of renal function and urinary biomarker indicators of inflammation on serial kidney biopsies in pediatric kidney transplant recipients with and without rejection. *Pediatric Transplantation*, 22(5). <https://doi.org/10.1111/petr.13202>
- Moreno-ley, P. I., Cruz-santiago, J., Álvarez-rangel, L. E., Bernáldez-gómez, G., Meza-jiménez, G., & Rivera-luna, E. N. (2016). *Desensibilización en trasplante renal . Experiencia en el Hospital de Especialidades*. 5, 6–14.
- Nankivell, Brian J., S. I. A. (2011). Rejection of the Kidney Allograft. *Survey of Anesthesiology*, 55(3), 154–155. <https://doi.org/10.1097/sa.0b013e318218e73c>
- Nankivell, B. J. (2020). The meaning of borderline rejection in kidney transplantation. *Kidney International*, 98(2), 278–280. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.052>
- Pérez, C., Moyano, M. C., Estepa, M., & Crespo, R. (2015). Factores asociados a calidad de vida relacionada con la salud de pacientes trasplantados de riñón. *Enfermería Nefrológica*, 18(3), 204–226.
- Ramos, Y. B. (2019). Estimación de la tasa de filtración glomerular en adultos mayores mediante las ecuaciones CKD-EPI. *Medisan*, 23(5), 791–803.
- Roufosse, C., Simmonds, N., Clahsen-Van Groningen, M., Haas, M., Henriksen, K. J., Horsfield, C., Loupy, A., Mengel, M., Perkowska-Ptasińska, A., Rabant, M., Racusen, L. C., Solez, K., & Becker, J. U. (2018). A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*, 102(11), 1795–1814. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002366>
- Tamime, A. (2019). COMPARACIÓN DE LOS REGÍMENES DE INDUCCIÓN DE TERAPIA INMUNOSUPRESORA POS TRASPLANTE RENAL. *Ayan*, 8(5), 55.
- Torres-Rodríguez, I. B., Castella-Fierro, E., Serres-Creixans, X., Salcedo-Allende, M., Azancot-Rivero, M. A., Perelló-Carrascosa, M., Sellares-Roig, J., Cantarell-Aixandri, C., Moreso-Mateos, F., & Serón-Micas, D. (2014). Seguridad y eficacia de la biopsia ambulatoria en trasplante renal. *Nefrología*, 34(6), 749–755. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Jul.12509>
- Vanrenterghem, Y., Van Hooff, J. P., Squifflet, J. P., Salmela, K., Rigotti, P., Jindal, R. M., Pascual, J., Ekberg, H., Sicilia, L. S., Boletis, J. N., Grinyo, J. M., & Rodriguez, M. A. (2005). Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: Results of a randomized controlled trial. *American Journal of Transplantation*, 5(1), 87–95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00638.x>
- Vincenti, F., Monaco, A., Grinyo, J., Kinkhabwala, M., & Roza, A. (2003). Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *American Journal of Transplantation*, 3(3), 306–311. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00005.x>
- Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic Kidney Disease. *The Lancet*, 389(10075), 1238–1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)



ANEXOS



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

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: _____ INICIALES: _____ EDAD: _____ SEXO: M F

PRETRASPLANTE CAUSA DE ERC: _____ MESES EN DIÁLISIS: _____

IMC: _____ HAPLOTIPOS COMPARTIDOS: _____ PRA I: _____ PRA II: _____

SIMILITUD ANTIGÉNICA COMPARTIDA: _____ SIMILITUD ANTIGÉNICA ANALIZADA: _____

	SI	NO
DIABETES MELLITUS		
HISTORIA DE TRANSFUSIONES		
EMBARAZOS		
TRASPLANTE PREVIO		

ANTICUERPOS ANTI-DONADOR ESPECIFICO	DSA	MFI
DSA-1 / NO DSA		
DSA-2 / NO DSA		
DSA-3 / NO DSA		
DSA-4 / NO DSA		

TRASPLANTE FECHA: _____ TIPO DE DONADOR: VIVO / CADAVERICO

• LABORATORIOS

FECHA:	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES	24 MESES
CREATININA					
TFG					

• TX INDUCCIÓN: BASILIXIMAB / TIMOGLOBULINA

TX MANTENIMIENTO: INHIBIDOR CALCINEURINA: CYA / FK SIROLIMUS PREDNISONA AMF

PÉRDIDA DEL INJERTO: SI / NO FECHA: _____ CAUSA: _____

• BIOPSIA PROTOCOLIZADA 1 MES / 3-6 MESES / 12 MESES FECHA: _____

- AL MOMENTO DE LA BIOPSIA: FECHA: _____ CREATININA: _____ TFG: _____

- CALIDAD: _____ (t): _____ (l): _____ (g): _____ (ptc): _____ (C4d): _____

(ah): _____ (v): _____ (cg): _____ (cl): _____ (ct): _____ (cv): _____ (mm): _____ (tl): _____

- DIAGNÓSTICOS:

1. _____ 3. _____

2. _____ 4. _____

-MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y FARMACOLÓGICO:

	SI	FECHA
INICIO ESPIRONOLACTONA		
INICIO O INCREMENTO DE IECAS O ARA II		
INICIO DE ESTATINAS		
OTRA MODIFICACIÓN		

	SI	FECHA
CAMBIO DEL INHIBIDOR DE CALCINEURINA		
INCREMENTO DE LA DOSIS DEL INMUNOSUPRESOR.		
REDUCCIÓN DE LA DOSIS DEL INMUNOSUPRESOR.		
SUSPENSIÓN DE INMUNOSUPRESOR		
OTRA MODIFICACIÓN		

ESPECIFICAR MODIFICACIÓN: _____



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

• SEGUNDA BIOPSIA PROTOCOLIZADA

1 MES / 3 MESES / 6 MESES / 12 MESES FECHA: _____.

- AL MOMENTO DE LA BIOPSIA: FECHA: _____ CREATININA: _____ TFG: _____.

- CALIDAD: _____ (t): _____ (l): _____ (g): _____ (ptc): _____ (C4d): _____.

(ah): _____ (v): _____ (cg): _____ (cl): _____ (ct): _____ (cv): _____ (mm): _____ (tl): _____.

- DIAGNÓSTICOS:

1. _____ 3. _____

2. _____ 4. _____

-MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y FARMACOLÓGICO:

	SI	FECHA		SI	FECHA
INICIO ESPIRONOLACTONA			CAMBIO DEL INHIBIDOR DE CALCINEURINA		
INICIO O INCREMENTO DE IECAS O ARA II			INCREMENTO DE LA DOSIS DEL INMUNOSUPRESOR.		
INICIO DE ESTATINAS			REDUCCIÓN DE LA DOSIS DEL INMUNOSUPRESOR.		
OTRA MODIFICACIÓN			SUSPENSIÓN DE INMUNOSUPRESOR		
			OTRA MODIFICACIÓN		

ESPECIFICAR MODIFICACIÓN: _____



Gobierno del Estado
de Michoacán de Ocampo

Dependencia SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
Sub-dependencia
Oficina COMITES DE ETICA EN INVESTIGACIÓN E
No. de oficio 5009/009/21
Expediente
Asunto:

ACEPTACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Morelia, Michoacán, 18 de febrero del 2021.

**C. MPSS. EDITH RANGEL MOLINA
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 2019 y el Comité de Investigación con número de Registro Conbioética-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 número 552/01/20 titulado:

"COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL DE PACIENTES CON Y SIN MODIFICACIONES AL TRATAMIENTO, BASADOS EN RESULTADOS DE BIOPSIAS PROTOCOLIZADAS POSTRASPLANTE RENAL".

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


DRA. CLAUDIA AGUSTINA RAMOS OLMOS
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
C.c.p. Dr. Carlos Altuz Arzola Martínez: Subdirección de Enseñanza e Investigación - Hospital General "Dr. Miguel Silva"
C.c.p. minutario


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

CARD*JFLB*sev

Michoacán #EstáenTi

"El contenido del presente documento es responsabilidad directa del titular del área Administrativa"

ASUNTO	Dictamen de proyecto de investigación
OFICIO	043/2020
OFICINA	Coordinación técnica de investigación
REFERENCIA	MED/CTI/043

MPSS EDITH RANGEL MOLINA
Presente

Por este medio se le informa que su proyecto de investigación titulado **"Comparación de la TFG de pacientes con y sin modificaciones al tratamiento basados en resultados de biopsias protocolizadas en pacientes con trasplante renal en el hospital General Dr. Miguel Silva"**, el cual fue presentado en sesión ordinaria el día 19 de noviembre del año en curso, ante la presencia de sus integrantes: Dra. Mercedes Piedad de León Bautista, DCE. María del Carmen Ramírez Medel, Dra. Julieta de la Vega Calderón, 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. Dichos cambios deben ser presentados al comité de investigación en la próxima sesión. Debe revisar sus antecedentes de forma clara, y documentarse sobre sus temas de investigación, además se requiere presencia del asesor para el próximo evento. De esta manera, queda registrado ante el comité de investigación y la coordinación técnica de investigación de la escuela de medicina con el número 017-20.

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

ATENTAMENTE

EDUCERE IN VERITATE

Dr. J. Jesús Salgado Hernández
Presidente honorario del comité de investigación
y Decano Director de la escuela de medicina.

DCE. Julieta de la Vega Calderón
Secretario del comité de investigación

c.c.p Archivo