

# Incidencia de rechazo agudo en pacientes con disfunción del injerto renal

Erick Alejandro Hernández-Méndez,\* Ingrid Oropeza-Barrera,\*\*\*\* José Juan Dávila-Castro,\*\*\*\*  
Aczel Sánchez-Cedillo,\* Luis Navarro-Vargas,\* Lorena Noriega-Salas,\* Mario Vilatobá-Chapa,\*  
Bernardo Gabilondo-Pliego,\* Alan Contreras-Saldívar,\* Norma Uribe-Urbe,\*\*  
Luis Eduardo Morales-Buenrostro,\*\*\*\*\* Josefina Alberú-Gómez\*

\*Departamento de Trasplantes, \*\*Departamento de Patología y Anatomía Patológica.

\*\*\*Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

\*\*\*\* Universidad Autónoma de Guerrero.

## *Incidence of acute rejection in patients with renal graft dysfunction*

## RESUMEN

### ABSTRACT

**Introduction.** Acute rejection has been identified as the main cause of renal graft dysfunction during the first year after transplantation; it is associated with chronic structural and functional damage, which causes loss of graft and decrease in patient survival. **Material and methods.** We performed a retrospective and descriptive research consisting in a review of the final reports of biopsies performed due to renal graft dysfunction during the postransplant period. Patients included were transplanted at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) from January 2007 to December 2011. **Results.** A total number of 223 patients underwent renal transplantation during the period considered for this study purpose, 222 biopsies were performed due to renal graft dysfunction in 118 patients (52.9%). 74.5% of patients developed graft dysfunction in the first year after transplantation. The main histopathological findings reported were immunologic events in both living donor (LDRTR) and deceased donor renal transplant recipients (DDRTR), borderline changes were the most common diagnosis. The median time to detect immune events as cause of dysfunction was shorter for DDRTR and they tend to occur in the first 4 months after transplantation. **Conclusion.** We observed an incidence of 11.8% for acute rejection in the first year after transplantation for LDRTR and 17.4% for DDRTR. Further studies are needed to determine the causes of immunological events and their implications in the evolution of renal graft and patient's survival.

**Introducción.** En receptores de trasplante renal se ha identificado al rechazo agudo como la principal causa de disfunción del injerto en el primer año postrasplante; ocasiona daño crónico estructural, así como funcional y es causa de disminución en la sobrevida del injerto y del paciente. **Material y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo donde se revisaron resultados de biopsias efectuadas por disfunción durante la evolución de sujetos receptores de trasplante renal en el periodo enero 2007-diciembre 2011 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). **Resultados.** Del total de pacientes que recibieron trasplante en el periodo de estudio (n = 223) se incluyeron para el análisis las biopsias por disfunción (n = 222) efectuadas en 118 pacientes (52.9%) del total de pacientes en el periodo estudiado: 74.5% presentó un evento de disfunción que ameritó biopsia en el primer año postrasplante. Las principales causas de disfunción fueron eventos de origen inmune tanto para receptores de donante vivo (RTRDV) como fallecido (RTRDF), siendo las alteraciones limítrofes las más frecuentes. La mediana de tiempo de aparición de los eventos de disfunción de etiología inmune fue menor para RTRDF, ocurriendo en los primeros cuatro meses. **Conclusiones.** Se observó una incidencia de 11.8% de rechazo agudo en el primer año para RTRDV y 17.4% para RTRDF. Se requieren estudios que permitan precisar con exactitud las causas que originan los eventos inmunológicos, así como sus implicaciones en la evolución del injerto y sobrevida de los pacientes.

**Key words.** Renal transplantation. Renal graft dysfunction. Renal graft biopsy. Histopathological diagnosis. Acute rejection.

**Palabras clave.** Trasplante renal. Disfunción del injerto. Biopsia del injerto. Diagnóstico histopatológico. Rechazo agudo.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la enfermedad renal en etapa terminal.<sup>1</sup> Existe suficiente evidencia que demuestra que el trasplante confiere mejoría en la calidad de vida y en la supervivencia de los pacientes en comparación con el mantenimiento en terapia dialítica independientemente de la edad, etnia o padecimiento renal de base.<sup>2,3</sup> Una complicación importante postrasplante es la disfunción del injerto, la cual puede dar origen en algunos casos a la pérdida del mismo. Las causas de disfunción son muy variadas y entre ellas se encuentran eventos inmunológicos, toxicidad por inhibidores de calcineurina, daño por isquemia, infecciones, recidiva de la enfermedad original, glomerulopatías *de novo*, entre otras.<sup>4</sup>

En las últimas décadas, avances notables en medicina han incrementado el éxito del trasplante; éstos incluyen mejores técnicas quirúrgicas, profilaxis de infecciones, evaluación del riesgo inmunológico, así como el desarrollo de terapias inmunosupresoras que han probado su eficacia previniendo el desarrollo de rechazo agudo de manera significativa.<sup>5</sup> Es evidente también que estos progresos han sido responsables de la mejoría a corto y mediano plazo que actualmente se observan en los pacientes receptores de trasplante. En Estados Unidos la supervivencia del injerto a un año es de 95% en receptores de injerto de donante vivo y de alrededor de 90% para aquellos de donante fallecido.<sup>6</sup>

La principal causa de disfunción del injerto es el rechazo agudo.<sup>7</sup> Diferentes estudios han asociado los episodios de esta entidad con daño crónico estructural y funcional posterior,<sup>8,9</sup> adicionalmente ha sido reportado como responsable de la mayoría de las pérdidas de función en el primer año postrasplante.<sup>10</sup> Sin embargo, es necesario reconocer que no todos los episodios de rechazo agudo tienen el mismo impacto en la función a largo plazo, pues en algunos pacientes la función renal puede no alterarse ni tener implicaciones a futuro.<sup>11</sup>

Los receptores de trasplante renal sin episodios de rechazo han mostrado mejores tasas de sobrevida en comparación con los que lo han presentado como causa de disfunción.<sup>12</sup> Cualquier agresión de origen inmunológico evidenciada en la histología del injerto tiene implicaciones graves en el pronóstico del paciente. Adicionalmente, la presencia de cualquier grado de rechazo celular, incluyendo alteraciones limítrofes, tiene mayor riesgo para incrementar la muerte a cinco años postrasplante de 20 a 30% en comparación con sujetos con biopsias normales.<sup>13</sup>

De hecho, se ha relacionado el número de eventos de rechazo con un pronóstico más adverso.<sup>14</sup>

En la actualidad la biopsia renal continúa siendo el estándar de oro para diagnosticar la etiología de la disfunción.<sup>4,15</sup> Asimismo, la clasificación Banff es ampliamente utilizada y desde su formulación en agosto de 1991, es la principal referencia con el objetivo de estandarizar conceptos y terminología relacionados con el injerto.<sup>16</sup> A partir de entonces han surgido modificaciones que han ampliado y clasificado de forma más específica los diferentes diagnósticos.<sup>17-22</sup> Existen estudios que han reportado que el riesgo de pérdida del injerto incrementa con la severidad de los hallazgos histológicos de acuerdo con los criterios Banff.<sup>9,23</sup>

Conocer la incidencia actual de las distintas enfermedades que afectan la función del injerto en pacientes receptores de trasplante renal, permitirá definir estrategias para minimizar su impacto en la evolución funcional a largo plazo y, consecuentemente, mejorar la calidad y el tiempo de sobrevida de estos individuos.

Ante esta situación, el objetivo de este trabajo fue identificar las alteraciones más frecuentes diagnosticadas mediante biopsia y la clasificación de Banff relacionadas con alteraciones en la función renal de pacientes receptores de trasplante, su proporción y tiempo promedio de aparición postrasplante.

Es muy importante que en México se reporten las causas de disfunción del injerto renal, por lo que este trabajo contribuye, sin duda, a informar nuestra casuística y compararla con lo publicado en otros centros a nivel mundial.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo, se revisaron los diagnósticos clasificados mediante Banff, de biopsias de injerto renal efectuadas por disfunción durante la evolución postrasplante de pacientes receptores de injerto renal. La presencia de disfunción fue definida de acuerdo con el concepto establecido en el protocolo de trasplantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), que la define como elevación de los niveles basales de creatinina sérica  $\geq 25\%$  sin causa identificada o presencia de proteinuria no reportada con anterioridad.

Para fines del análisis de este estudio se excluyeron las biopsias de la etapa preimplante o biopsia tiempo cero, al igual que aquellas realizadas al año postrasplante como parte del seguimiento a los pacientes. Asimismo, si el resultado de la biopsia por

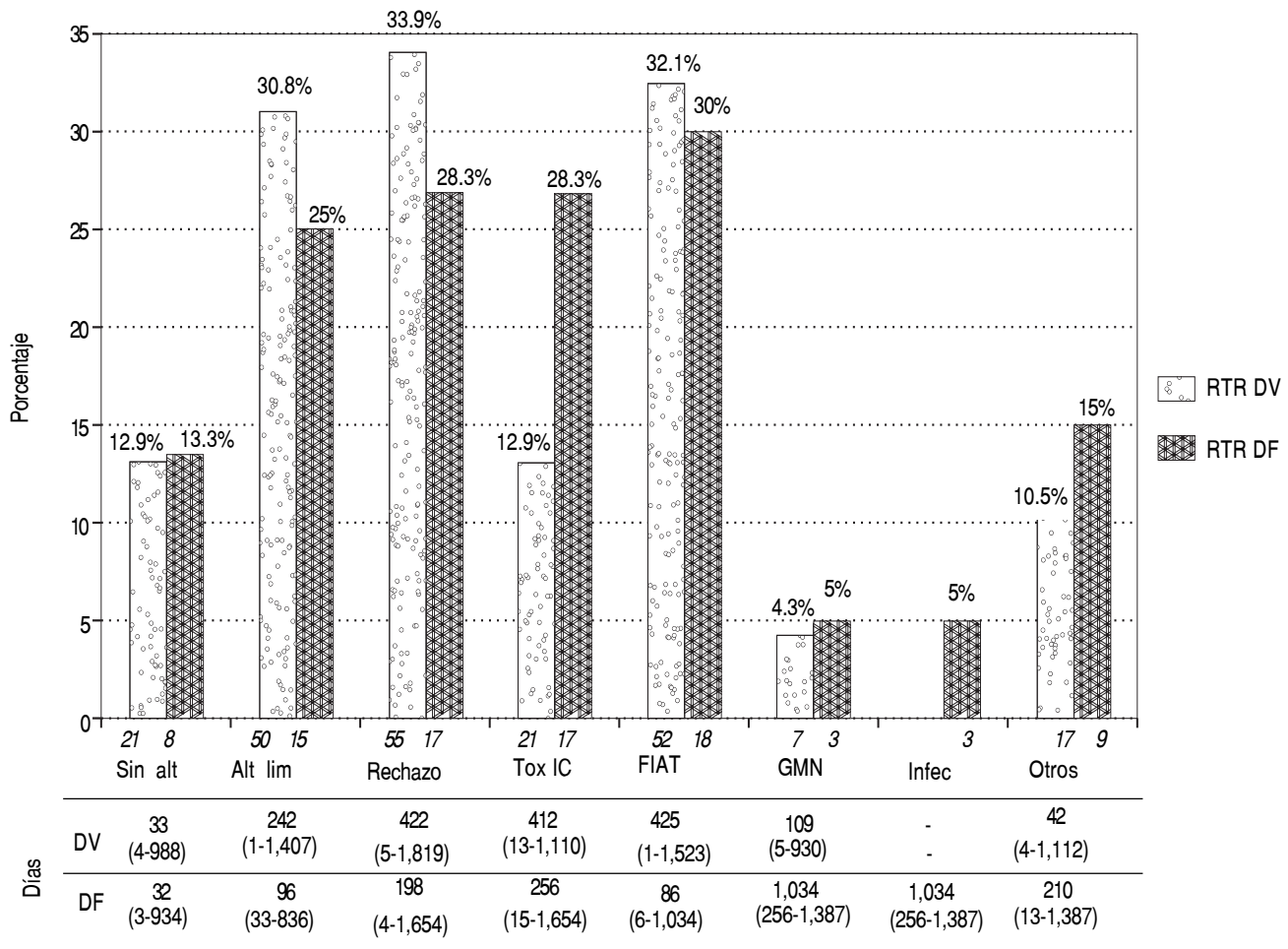


Figura 1. Frecuencias de diagnósticos histopatológicos en biopsias realizadas por disfunción a lo largo de la evolución posterior al trasplante ( $n = 222$ ). Las biopsias corresponden a 118 receptores de trasplante renal; 162 biopsias realizadas en receptores de donante vivo y 60 de fallecido. Las biopsias pudieron presentar más de un diagnóstico por estudio histopatológico. El número de biopsias en que se realizó cada uno de los diagnósticos está en letra cursiva. Se ilustra la mediana de diagnóstico de las diferentes etiologías tanto para receptores de donante vivo como fallecido. Sin alt: sin alteraciones histológicas. Alt lim: alteraciones limítrofes, FIAT: fibrosis intersticial y atrofia tubular. GMN: glomerulonefritis (de novo y recidivantes). Infec: infecciones. Otros: incluye alteraciones vasculares, necrosis papilar, nefritis intersticial y eventos trombóticos.

disfunción correspondía a algún evento de rechazo agudo, únicamente se tomó en consideración el estudio histopatológico en que se efectuó el diagnóstico por primera vez y no aquellos para evaluar la respuesta al tratamiento o resistencia a la estrategia terapéutica empleada; esto era indispensable para evitar duplicidad de eventos de rechazo agudo, puesto que un mismo evento pudo estar evidenciado en más de una biopsia.

Se incluyeron receptores de trasplante renal en el INCMNSZ que recibieron el injerto del 1 de enero 2007 al 31 de diciembre 2011 y se revisaron las biopsias realizadas a cada paciente desde la fecha del trasplante hasta el 1 de julio 2012. Las biopsias fueron evaluadas en el Departamento de Patología del

INCMNSZ, los tejidos fueron analizados por microscopia de luz, inmunofluorescencia y microscopia electrónica de transmisión, este último solo en caso de requerirse. Para microscopia de luz los tejidos fueron fijados en formol amortiguado, embebidos en parafina y en cortes de  $2 \mu\text{m}$  se hicieron tinciones de HE, PAS, tricrómico de Masson y plata metenamina de Jones. Para el estudio de inmunofluorescencia directa se seccionó un fragmento en fresco, los cortes congelados se expusieron a anticuerpos fluorescentes dirigidos en contra de IgG, IgM, IgA, C1q, C3c, albúmina, fibrinógeno, kappa y lambda. En este periodo, la detección de la fracción de complemento C4d pudo ser mediante inmunofluorescencia directa o mediante la técnica convencional de

inmunoperoxidasa indirecta. Los tejidos estudiados por microscopía electrónica de transmisión fueron fijados en glutaraldehído y procesados de manera convencional. El diagnóstico en cada biopsia se elaboró de acuerdo con la clasificación de Banff vigente en el año de revisión. Todas las biopsias fueron evaluadas por la misma especialista en Nefropatología.

## RESULTADOS

Un total de 223 pacientes recibieron trasplante renal en el periodo del 1 de enero 2007 al 31 de diciembre 2011 en el INCMNSZ. Ciento sesenta injertos (71.7%) provinieron de donante vivo y 63 (28.3%) de donante fallecido.

Se incluyeron 118 pacientes en los cuales se realizaron biopsias por disfunción, 86 receptores (72.8%) de donante vivo y 32 (27.2%) de fallecido. La edad promedio de los sujetos estudiados fue de  $34 \pm 12.5$  años. Tomando en consideración el total de trasplantes realizados, los pacientes incluidos representan 52.9%, lo cual indica que más de la mitad de los pacientes que recibieron un injerto desarrollaron algún tipo de disfunción que ameritó biopsia. En 88 (74.5%) de los 118 pacientes se realizó el estudio histopatológico durante el primer año posterior al trasplante.

Aunque se realizaron un total de 233 biopsias por alteración en la función renal, sólo se analizaron los resultados de 222 biopsias, debido a que 11 de ellas fueron realizadas en el contexto de respuesta a tratamiento o resistencia a las diferentes estrategias terapéuticas empleadas. De estas 222 biopsias, 162 (72.9%) se efectuaron en receptores de donante vivo y 60 (27.1%) de fallecido. Cada paciente contó con un promedio de 1.97 estudios de patología.

Considerando las biopsias que se efectuaron por disfunción durante el primer año postrasplante, se

observó que la realización de éstas ocurrió a una mediana de 58 días (1-342). En cambio, al tomar en cuenta el tiempo de evolución hasta el final del seguimiento para fines de este estudio (julio 2012); la mediana de días postrasplante a la realización de la primera biopsia se incrementó a 131 días (1-1,819).

### Diagnósticos por disfunción a lo largo del seguimiento postrasplante

La lesión diagnosticada con más frecuencia fue el rechazo que sin importar la clasificación del mismo, se encontró en 55 (33.9%) de las biopsias efectuadas en receptores de donante vivo y 17 (28.3%) de las realizadas en receptores de donante fallecido (Figura 1). Adicionalmente, 52 (32.1%) y 18 (30%) de las biopsias presentaron algún grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular (FIAT) en receptores de donante vivo y fallecido, respectivamente. La toxicidad farmacológica por inhibidores de calcineurina se reportó en 21 biopsias (12.9%) de injertos de donante vivo y 17 (28.3%) de injertos provenientes de donante fallecido.

Causas menos frecuentes de disfunción fueron glomerulonefritis recidivantes o de aparición *de novo*, así como infecciones. Sólo se reportaron tres casos de afección por virus BK, todos en receptores de donante fallecido. Se agruparon en una misma categoría otros diagnósticos como alteraciones vasculares, necrosis papilar, nefritis intersticial y eventos tromboticos. Veintiún (12.9%) biopsias de receptores de donante vivo y ocho (13.3%) de fallecido no mostraron ningún tipo de alteración histológica. Cabe destacar que estas causas de disfunción se diagnosticaron con una mediana cercana a los 365 días posteriores al trasplante para los receptores de donante vivo; sin embargo, el diagnóstico de disfunción con independencia de la

Cuadro 1. Frecuencias de eventos inmunológicos diagnosticados en biopsias realizadas por disfunción a lo largo de la evolución postrasplante (n = 222).

|                        | Alteraciones limítrofes | RA celular     | RA humoral    | Rechazo crónico |
|------------------------|-------------------------|----------------|---------------|-----------------|
| <b>RTRDV (n = 162)</b> |                         |                |               |                 |
| Frecuencia (%)         | 50 (33.9%)              | 23 (14.1%)     | 12 (7.4%)     | 29 (17.9%)      |
| Días aparición         | 242 (1-1,407)           | 330 (5-1,645)  | 173 (5-1,148) | 525 (5-1,819)   |
| <b>RTRDF (n = 60)</b>  |                         |                |               |                 |
| Frecuencia (%)         | 15 (25%)                | 8 (13.3%)      | 6 (10%)       | 3 (5%)          |
| Días aparición         | 96 (33-836)             | 165 (12-1,654) | 117 (4-412)   | 256 (129-1,387) |

Las biopsias corresponden a 118 pacientes. Se representa la mediana de diagnóstico de los diferentes eventos inmunológicos tanto para receptores de donante vivo como fallecido. RTRDV: receptores de trasplante renal de donante vivo. RTRDF: receptores de trasplante renal de donante fallecido. RA: rechazo agudo.

Cuadro 2. Frecuencias de eventos inmunológicos diagnosticados en biopsias realizadas por disfunción en el primer año posterior al trasplante (n = 143).

|                 | Alteraciones limítrofes | RA celular   | RA humoral | Rechazo crónico |
|-----------------|-------------------------|--------------|------------|-----------------|
| RTRDV (n = 102) |                         |              |            |                 |
| Frecuencia (%)  | 27 (26.4%)              | 12 (11.7%)   | 7 (6.8%)   | 11 (10.7%)      |
| Días aparición  | 74 (1-254)              | 88 (5-330)   | 46 (5-241) | 130 (5-331)     |
| RTRDF (n = 41)  |                         |              |            |                 |
| Frecuencia (%)  | 13 (31.7%)              | 6 (14.6%)    | 5 (12.1%)  | 2 (4.8%)        |
| Días aparición  | 96 (33-836)             | 100 (12-342) | 34 (4-210) | 193 (129-256)   |

Las biopsias corresponden a 88 pacientes. Se representa la mediana de diagnóstico de los diferentes eventos inmunológicos tanto para receptores de donante vivo como fallecido. RTRDV: receptores de trasplante renal de donante vivo. RTRDF: receptores de trasplante renal de donante fallecido. RA: rechazo agudo.

causa ocurre de forma más temprana en receptores de donante fallecido (Figura 1). Es importante señalar que para ambos tipos de receptores, las biopsias que no mostraron alteración alguna correspondieron a las efectuadas en el periodo más corto en la etapa postrasplante.

Al clasificar los eventos inmunológicos, el que se diagnostica con mayor frecuencia corresponde a alteraciones limítrofes, que estuvo presente en 50 (30.8%) biopsias de receptores de donante vivo y 15 (25%) de fallecido (Cuadro 1); seguido de rechazo agudo celular que estuvo presente en 23 (14.1%) de las biopsias realizadas en receptores de donante vivo y ocho (13.3%) de donante fallecido. El diagnóstico de rechazo humoral ocurrió en 12 (7.4%) y seis (10%) biopsias de injertos provenientes de donante vivo y fallecido, respectivamente.

### Diagnósticos por disfunción durante el primer año postrasplante

Al analizar exclusivamente las 143 biopsias realizadas en 88 pacientes que presentaron disfunción renal en los primeros 365 días siguientes al trasplante, se evidenciaron frecuencias de causas de disfunción similares a encontrados a lo largo de toda la evolución postrasplante. Los eventos inmunológicos lideran las causas de disfunción (Figura 2), destacando la presencia de alteraciones limítrofes en 27 (26.4%) de las biopsias efectuadas en receptores de donante vivo y 13 (31.7%) de las de fallecido. En el primer año postrasplante, el rechazo agudo tipo celular fue la alteración detectada en 12 (11.7%) y seis biopsias (14.6%) de los receptores de donante vivo y fallecido, respectivamente. Aunado a ello, siete (6.8%) fueron informadas como rechazo agudo humoral en injertos provenientes de donantes vivos, junto con cinco (12.1%) de donantes fallecidos (Cuadro 2).

La mediana de tiempo a la detección de los eventos de disfunción de etiología inmunológica fue mucho menor en los receptores de injerto de donante fallecido, ocurriendo en los primeros cuatro meses posteriores al trasplante. Aun así, es destacable que la mayoría de los receptores de donante vivo presentaron alguna disfunción de naturaleza inmune en el primer año subsecuente a la colocación del injerto; dentro de éstas, las que aparecen con mayor prontitud en los dos tipos de receptores son las alteraciones limítrofes y el rechazo agudo humoral (Figuras 1 y 2).

Existe una mediana tan corta como 96 días postrasplante para la detección de alteraciones limítrofes en los receptores de donante fallecido, mientras que para el rechazo agudo celular y humoral fue de 165 y 117 días, respectivamente. También el tiempo de detección de rechazo crónico en las biopsias que proceden de donante fallecido ocurre en un tiempo más corto, con una mediana de 256 días, a diferencia de las biopsias procedentes de receptores de donante vivo, en quienes ocurre posterior al año de trasplante. La mediana de tiempo de detección de alteraciones limítrofes, rechazo agudo celular y humoral en biopsias por disfunción procedentes de receptores de donante vivo corresponden a 242,330 y 173 días, respectivamente (Figura 1).

## DISCUSIÓN

El análisis de esta serie, que incluye la evaluación del material histológico de biopsias de injerto por disfunción en pacientes que han recibido trasplante renal en un periodo reciente de cinco años, muestra que la mayoría ocurre en el primer año posterior al trasplante y que estos eventos corresponden preponderantemente a etiologías de origen inmune. La información obtenida permite conocer que la presencia de rechazo agudo, incluyendo las alteraciones limítrofes,

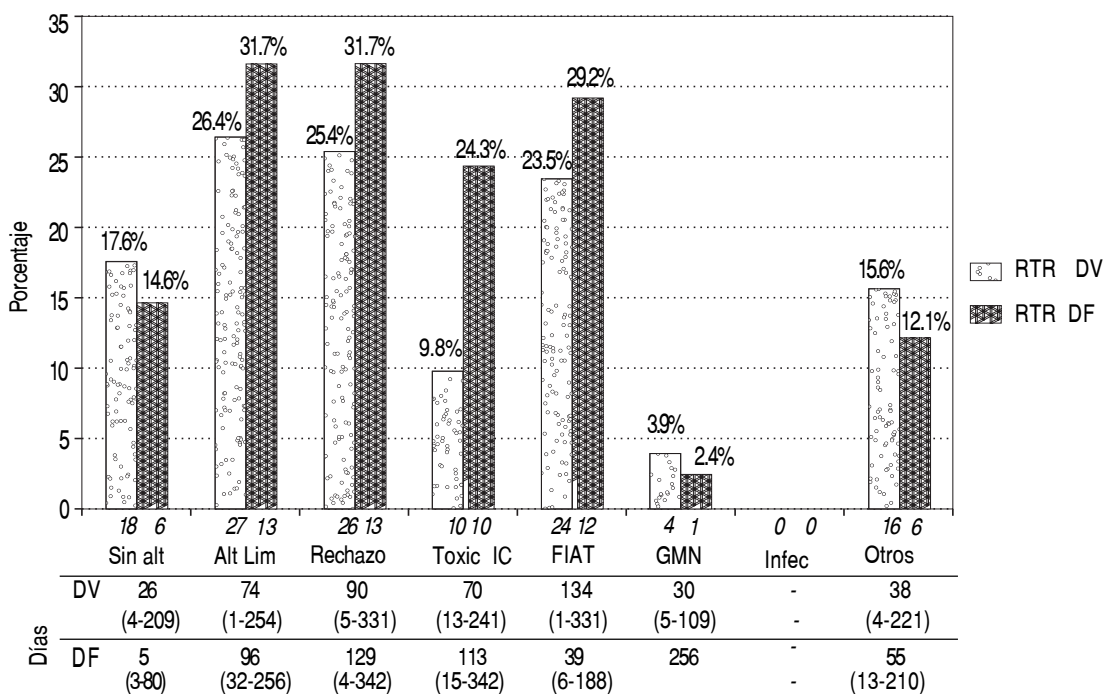


Figura 2. Frecuencias de diagnósticos histopatológicos en biopsias realizadas en el primer año posterior al trasplante (n = 143). Las biopsias corresponden a 88 receptores de trasplante renal: 102 biopsias realizadas en receptores de donante vivo y 41 de fallecido. Las biopsias pudieron presentar más de un diagnóstico por estudio histopatológico. El número de biopsias en que se realizó cada uno de los diagnósticos está en letra cursiva. Se ilustra la mediana de diagnóstico de las diferentes etiologías tanto para receptores de donante vivo como fallecido. Sin alt: sin alteraciones histológicas. Alt lim: alteraciones limítrofes. FIAT: fibrosis intersticial y atrofia tubular. GMN: glomerulonefritis (de novo y recidivantes). Infec: infecciones. Otros: incluye alteraciones vasculares, necrosis papilar, nefritis intersticial y eventos trombóticos.

trofes, son la causa más frecuente de disfunción del injerto durante el primer año postrasplante, en 28.4% de los pacientes receptores de injerto de donante vivo y en 40% de donante fallecido.

Del total de biopsias realizadas por disfunción, 61.7% tuvieron un evento inmunológico demostrado histológicamente, siendo la mayoría alteraciones limítrofes (29.3%). Estos datos son concordantes con lo reportado por otros estudios, que señalan a las alteraciones limítrofes y a los rechazos agudos tanto celular como humoral, como las principales causas de disfunción del injerto en el primer año siguiente al trasplante.<sup>24</sup>

De acuerdo con la presente revisión existe una incidencia de 11.8% de rechazo agudo durante el primer año postrasplante para receptores de trasplante renal de donante vivo y de 17.5% para receptores de donante fallecido. Expresado de otra forma, en general uno de cada nueve pacientes que reciben un injerto renal presentará un episodio de rechazo agudo en el primer año postrasplante; sin embargo, al analizar el tipo de receptor, existe mayor riesgo para los pacientes cuyo injerto proviene de donante fallecido, pues uno de

cada seis pacientes presentará el evento de rechazo agudo durante el primer año, en comparación a uno de cada ocho receptores de donante vivo.

La incidencia de rechazo agudo, en particular en receptores de donante vivo, es similar a lo reportado por la Red de Procuración de Órganos y Trasplantes de los Estados Unidos, que en su último reporte señaló una incidencia para esta entidad de 10% y 11.6% para receptores de donante vivo y fallecido, respectivamente.<sup>25</sup> A pesar de ello, vale la pena tener en consideración que en este estudio sólo se contemplaron biopsias realizadas por disfunción y que se ha reportado una frecuencia de hasta 15% de eventos inmunológicos subclínicos diagnosticados en biopsias anuales de protocolo,<sup>26</sup> lo cual pudiera incrementar la incidencia anual de rechazo agudo en nuestro medio.

No se pueden precisar las causas que originaron los eventos inmunológicos, pues la revisión presentada no incluyó la búsqueda de los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de eventos de esta naturaleza en los pacientes estudiados. Sin embargo, es menester señalar que de manera adicional a

los factores de riesgo identificados en estudios previamente publicados (grado de sensibilización pre-trasplante, el número de disparidades antigénicas HLA entre donante y receptor, la falta de apego al tratamiento inmunosupresor y niveles en sangre subterapéuticos) en el transcurso de años recientes se ha observado que un factor que pudiera contribuir de manera decisiva corresponde a la constante sustitución entre formulaciones genéricas de un mismo inmunosupresor con la consecuente fluctuación en niveles sanguíneos, particularmente de inhibidores de calcineurina, inmunosupresores considerados de ventana terapéutica estrecha. Sin duda, esta situación obliga a documentar en estudios controlados futuros su posible participación como factor de riesgo en el desarrollo de eventos de rechazo.

El hecho de que en el presente estudio los eventos inmunológicos agudos (alteraciones limítrofes y rechazos) resultaran ser la principal causa de disfunción durante el primer año y a lo largo de la evolución postrasplante tiene importancia debido al efecto deletéreo que se ha observado en los pacientes que padecen este tipo de alteraciones. Por ejemplo, existen estudios que han reportado al rechazo humoral como la principal causa de pérdida del injerto.<sup>24</sup>

Es necesario señalar las diferencias en los periodos de seguimiento en los pacientes, los cuales oscilaron entre seis meses y cinco años dependiendo de la fecha de trasplante. Por esta razón, no se puede descartar que la incidencia de rechazo agudo a lo largo de la evolución de los receptores sea en realidad mayor a la encontrada. Aun así, nuestra incidencia de rechazo agudo humoral se encuentra dentro de los rangos descritos en la literatura de diagnósticos en biopsias por disfunción, que oscila de 17 a 39%.<sup>27</sup>

La mayor frecuencia y aparición más temprana de los eventos inmunológicos en el primer año postrasplante en receptores de donante fallecido, también es concordante con lo reportado en la literatura.<sup>25</sup> De igual forma, al analizar toda la evolución postrasplante, el tiempo mediana del diagnóstico de rechazo agudo, identifica a los receptores de donante fallecido en mayor riesgo de desarrollar un evento inmunológico de manera más temprana.

Como era esperado, la frecuencia con que se diagnostica fibrosis intersticial y atrofia tubular aumenta a lo largo del seguimiento, volviéndose uno de los diagnósticos más frecuentes como causa de disfunción a largo plazo.

En relación con los otros diagnósticos, la presencia de glomerulopatías es muy inferior a lo reportado por otros investigadores, tan sólo para la recurrencia de la enfermedad causante de insuficien-

cia renal atañen tasas de 6 a 19.4%.<sup>28</sup> En el estudio aquí presentado se encontraron en menos de la mitad de estos valores y además éstos incluyen la aparición de casos *de novo*. Sólo se documentaron tres casos de infecciones, todas causadas por virus BK en receptores de donante fallecido; esta frecuencia de diagnóstico se encuentra dentro de lo informado por otros autores, oscilando entre 1-5%.<sup>29-33</sup>

La baja incidencia de toxicidad producida por inhibidores de calcineurina en receptores de donante vivo puede deberse a que la mayoría de los esquemas de tratamiento actual contienen tacrolimus y no ciclosporina; esta última ha demostrado producir mayor nefrotoxicidad.<sup>34,35</sup>

Resulta importante determinar el pronóstico que los eventos inmunológicos tendrán en la función del injerto y sobrevida de los pacientes. El conocimiento de los mecanismos subyacentes del rechazo agudo y su impacto en los resultados han puesto de manifiesto que los episodios de rechazo agudo que ocurren de manera temprana; que se resuelven, en los cuales la función renal regresa a su basal y que no se asocian con anticuerpos donante específico; tienden a tener mejores resultados que aquéllos que se caracterizan por un perfil contrario al descrito.<sup>36-39</sup> Nuestro grupo de trabajo se encuentra actualmente trabajando en este rubro, buscando, además, las posibles causas que producen la disfunción.

## CONCLUSIONES

Las principales causas asociadas con disfunción del injerto son eventos de orden inmunológico: alteraciones limítrofes y rechazo agudo. La incidencia de rechazo agudo en nuestro centro es similar a lo informado en la literatura internacional para receptores de donante vivo, pero mayor en el caso de injertos provenientes de donante fallecido. Es necesario evaluar en estudios posteriores los factores de riesgo asociados al desarrollo de eventos inmunológicos y de origen no inmune que afecten la función renal en nuestra población, así como sus implicaciones en el pronóstico de la sobrevida del injerto y de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 365.
2. Schnuelle P, et al. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2135.
3. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis awaiting transplantation, and reci-



- ipients of a First cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725.
4. Aparna P, Fadi H, Donald E. Management of the Kidney Transplant Recipient. *Prim Care Clin Office Pract* 2008; 35: 433.
  5. Opelz G, Döhler B. Collaborative Transplant Study Report. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 661.
  6. U.S. Department of Health & Human Services. Disponible en: <http://optn.transplant.hrsa.gov> [Acceso: 14 de diciembre 2012].
  7. Nair R, et al. Late acute kidney transplant rejection: clinicopathological correlates and response to corticosteroid therapy. *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 4150.
  8. Meier-Kriesche H, Ojo A, Hanson J. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation* 2000; 70: 1098.
  9. Pallardo LM, et al. Acute rejection and late renal transplant failure: Risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2937.
  10. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378.
  11. Vereerstraeten P, et al. Absence of deleterious effect on long-term kidney graft survival of rejection episodes with complete functional recovery. *Transplantation* 1997; 63: 1739.
  12. Pascual M, et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346: 580.
  13. Ishikawa, Akira, et al. Quantitative assessment of the first acute rejection as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation* 1999; 68(9): 1318-24.
  14. Humar A, et al. Clinical determinants of multiple acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: 2357.
  15. Serdar Y, et al. Clinical predictors of renal allograft histopathology: a comparative study of single-lesion histology versus a composite, quantitative scoring system. *Transplantation* 2007; 6: 771.
  16. Racusen LC, et al. The Banff '97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713.
  17. Racusen LC, et al. Antibody-mediated rejection criteria-an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3: 708.
  18. Racusen LC, et al. Banff 2003 Meeting Report: New Diagnostic Insights and Standards. *Am J Transplant* 2004; 4: 1562.
  19. Solez K, et al. Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7: 518.
  20. Solez K, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 4: 753.
  21. Sis B, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010; 10: 464.
  22. Mengel M, et al. Banff 2011 meeting report: new Concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2012; 3: 563.
  23. Bates WD, et al. An evaluation of the Banff classification of early renal allograft biopsies and correlation with outcome. *Nephrol dial Transplant* 1999; 14: 2364.
  24. Sellarés J, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplantation* 2012; 12: 388.
  25. Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients 2010 Data Report. *Am J Transplantation* 2012; 1.
  26. Chapman JR. Do protocol transplant biopsias improve kidney transplant outcomes? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21(6): 580.
  27. Rotman S, Collins AB, Colvin RB. C4d deposition in allografts: current concepts and interpretation. *Transplantation Reviews* 2005; 19: 65.
  28. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 103-9.
  29. Hirsch HH, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347: 488.
  30. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005; 79: 1277.
  31. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation* 2009; 87: 1019.
  32. Schold JD, et al. Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl Int* 2009; 22: 626.
  33. Van Aalderen MC, Heutinck KM, Huisman C, ten Berge IJ. BK virus infection in transplant recipients: clinical manifestations, treatment options and the immune response. *Neth J Med* 2012; 70: 172.
  34. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 481.
  35. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562.
  36. He X. Early acute rejection does not affect chronic allograft nephropathy and death censored graft survival. *Transplan Proc* 2004; 36(10): 2993.
  37. Sijpkens YW, et al. Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75(2): 2004.
  38. Wu JY, et al. Completely reverted acute rejection episodes do not influence the long-term renal allograft survival. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83(2): 106.
  39. Madden RL, et al. Completely reversed acute rejection is not a significant risk factor for the development of chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplant Int* 2000; 13: 344.

Reimpresos:

**Dra. Josefina Alberú-Gómez**

Departamento de Trasplantes  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
 Salvador Zubirán  
 Vasco de Quiroga, Núm. 15  
 Col. Sección XVI  
 14080, México, D.F.  
 Correo electrónico: josefinaalberu@hotmail.com

Recibido el 16 de abril 2013.  
 Aceptado el 12 de julio 2013.