

## Relación entre los resultados de la biopsia del trasplante renal, según la clasificación de Banff del 2011, y el tiempo de vida del injerto

Relationship between biopsy results of renal transplantation, according to 2011 Banff classification, and the graft lifetime

Gerardo Borroto Díaz, Mirialis Caballero González, Agustín Chong López

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermandos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

---

### RESUMEN

**Introducción:** la biopsia del trasplante renal es el método más eficaz para diagnosticar las complicaciones que producen disfunción del injerto. Las clasificaciones establecidas en las reuniones de consenso de Banff constituyen un instrumento de inestimable valor para esclarecer, unificar y comparar resultados.

**Objetivo:** evaluar los resultados de las biopsias de trasplante renal, según los criterios de la clasificación de Banff del 2011, y relacionarlos con el tiempo de vida del injerto.

**Métodos:** estudio retrospectivo, descriptivo, que abarcó las biopsias de los trasplantes renales realizados en el hospital "Hermandos Ameijeiras" que cumplieran con los criterios de utilidad desde el año 2007 hasta el 2013. Se evaluaron 89 especímenes de biopsias. Los resultados fueron reevaluados por un especialista en nefropatología, de acuerdo a los criterios de Banff del 2011, y relacionados con el tiempo de vida del injerto, según los intervalos: menos de 3 meses, de 3 meses a un año y más de un año.

**Resultados:** predominaron la categoría 6: otros cambios no debido a rechazo, 35 (39,2 %); la categoría 4: rechazo mediado por células T, 30 (33,7 %) y la categoría 2: rechazo medido por anticuerpos, 10 (11,23 %). Se detallaron estas tres categorías en sus subclasificaciones correspondientes. En los primeros tres meses se realizó el mayor número de biopsias (69) en las que predominaron la nefrotoxicidad aguda por ciclosporina A y las reacciones de rechazo por células T y anticuerpos, de tres meses a un año, solo se efectuaron 9 biopsias con predominio de iguales causas. Después del año, en los 17 estudios histológicos revisados, la mayor frecuencia correspondió a daño crónico.

**Discusión:** la biopsia del injerto es fundamental para diagnosticar las disfunciones del TR y establecer la terapéutica correcta ante complicaciones que comprometen la viabilidad del implante. La clasificación de Banff del 2011 es un instrumento eficaz, según las categorías establecidas, para identificar las entidades que apuntan hacia la disfunción del trasplante y comparar los resultados obtenidos por diferentes grupos de investigadores.

**Conclusión:** partiendo de la aplicación de la clasificación de Banff del 2011, existe correlación de nuestros resultados con los hallados en reportes de estudios internacionales de la literatura revisada.

**Palabras clave:** trasplante renal; clasificación de Banff 2011; biopsia del injerto renal.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** biopsy of renal transplantation is the most effective method for diagnosing complications of graft dysfunction. Ratings established in Banff consensus meetings are invaluable tool to clarify, unify, and compare results.

**Objective:** evaluate the results of renal transplant biopsies, according to 2011 Banff classification, and compare them to the graft lifetime.

**Methods:** a retrospective, descriptive study was conducted on biopsies of kidney transplants performed at "Hermanos Ameijeiras" hospital which met usefulness criteria from 2007 to 2013. 89 biopsy specimens were assessed. The results were re-assessed by a renal pathology specialist, according to 2011 Banff classification, and correlated to the graft lifetime, according to the intervals: less than 3 months, 3 month to one year, and over one year.

**Results:** category 6 predominated: 35 (39.2%) other changes not due to rejections; Category 4: 30 (33.7%) rejection mediated by T cells and category 2: 10 (11.23%) rejection mediated by antibodies. These three categories are detailed in their respective sub-classifications. In the first three months, the largest number of biopsies (69) were performed in which acute nephrotoxicity by cyclosporine A and rejection reactions by T cells and antibodies predominated; from three months to one year only 9 biopsies were performed mostly with same causes. After the year, the most frequently accounted for chronic damage in the 17 revised histological studies.

**Discussion:** graft biopsy is essential to diagnose Kidney transplant dysfunctions and set the correct therapeutic to complications that compromise the viability of the implant. 2011 Banff classification is an effective tool, according to established categories, to identify the entities aiming to transplant dysfunction and compare results obtained by different groups of researchers.

**Conclusion:** based on the application of 2011 Banff classification, there is correlation of our results with those found in other reviewed study reports.

**Keywords:** renal transplantation; 2011 Banff classification; renal graft biopsy.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) constituye una terapéutica rutinaria en la práctica médica actual. No obstante, este tratamiento de sustitución de la función renal, que es sin dudas el que mayor calidad de vida ofrece a los enfermos afectados de enfermedad renal crónica terminal (ERC - T), no está exento de complicaciones y la disfunción del injerto (DIR) es la más frecuente y temida.<sup>1,2</sup>

A pesar de todos los avances en este campo, no existe un marcador bioquímico o de otro tipo, ya sea en sangre u orina, que logre un diagnóstico temprano y de certeza de la disfunción del trasplante y sigue siendo la biopsia del injerto renal (BIR) el estándar de oro para detectar los acontecimientos intrainjerto que se producen en la evolución de estos pacientes.<sup>3</sup>

La principal indicación de la BIR es el deterioro de la función del injerto que se expresa clínicamente por la disminución del volumen urinario, mientras que en los protocolos de seguimiento por exámenes complementarios está dado por el ascenso de la creatinina sérica basal, así como la presencia de un sedimento urinario patológico o la aparición o incremento de la excreción de proteínas en la orina.<sup>4</sup>

La BIR no tiene solo valor diagnóstico en la atención de estos pacientes, presenta también gran utilidad en el pronóstico y es la herramienta ideal para guiar el tratamiento de la DIR, en particular, y del enfermo con dicho trasplante, en general.<sup>5</sup>

Ya una vez en enfermos con DIR, los hallazgos de las biopsias dependen en primer lugar del período en la evolución del trasplante en que se realicen, lo que ha llevado a clasificar las DIR en:<sup>6</sup>

- Disfunción precoz del injerto (0 - 3 meses), la cual se divide en:
  - Función renal retardada (0 - 7 días).
  - Disfunción temprana (8 - 90 días).
- Disfunción tardía del injerto (la que se presenta después del tercer mes).

Otros utilizan diferentes denominaciones y dividen la DIR y los hallazgos de las biopsias también de acuerdo al tiempo de evolución del injerto, pero de la siguiente manera.<sup>7</sup>

- Período del postrasplante inmediato (primeros 30 días).
- De los 31 días al año.
- Período del postrasplante tardío (después del primer año).

En los primeros días de vida del injerto, los hallazgos más frecuentemente encontrados en las BIR son la necrosis tubular aguda (NTA), el rechazo hiperagudo y agudo precoz y la nefrotoxicidad aguda por el uso de los inmunosupresores anticalcineurínicos (ciclosporina A y tacrolimus).<sup>8</sup>

Pasado el primer mes, son diagnóstico asiduos en el análisis histológico del injerto, el rechazo agudo mediado por anticuerpos o por células T, la nefrotoxicidad aguda por anticalcineurínicos, la recidiva de la enfermedad que causó la ERC-T, las infecciones virales, la toxicidad por otros fármacos, etc.<sup>8</sup>

Después del año, las complicaciones que liderean los resultados de la BIR son la nefropatía crónica, el rechazo agudo tardío, las infecciones virales (CMV y BK), la recidiva de la enfermedad de base, la nefrotoxicidad crónica por ciclosporina y la nefropatía hipertensiva, entre otros.<sup>8</sup>

Uno de los avances más importantes en la comprensión, detección y unificación de los resultados de las BIR, ha sido la creación de la Clasificación de Banff, un poblado de Canadá donde desde 1991 y con una periodicidad de 2 años se reúne un grupo de expertos de alto nivel (patólogos, nefrólogos, inmunólogos y trasplantólogos) de varios países para debatir sus experiencias en los resultados de los estudios histológicos del injerto renal.<sup>9</sup>

Posterior a cada una de estas reuniones y con las modificaciones que conlleva cada encuentro, comienza a emerger en la literatura gran variedad de artículos investigativos en todas las comunidades médicas enfrascadas en la atención de los TR, que tratan de validar en las biopsias realizadas a sus pacientes los criterios de la Clasificación de Banff.<sup>10</sup>

Mucho de estos trabajos científicos son correlaciones entre los diagnósticos histológicos, según los criterios de Banff, y las indicaciones de esas biopsias, así como las condicionales clínicas que rodean su realización.<sup>11</sup>

En nuestro centro, desde el año 1997 vienen aplicándose los criterios de Banff en la interpretación de las BIR, no obstante, no existen estudios que correlacionen esos hallazgos con las condicionales clínicas presentes a la realización de esas biopsias, por lo que nos surge la interrogante científica siguiente:

¿Como se distribuyen los hallazgos de las biopsias renales en nuestros pacientes en las diferentes categorías que componen la clasificación de Banff del 2011 y que relación tienen con el tiempo de vida del injerto?

Nuestra hipótesis es que existe una buena correlación entre el tiempo de vida del trasplante y los hallazgos de las BIR cuando estas se interpretan siguiendo los criterios de la clasificación de Banff, eso nos permite establecer un diagnóstico clínico de alta sospecha a corroborar con el estudio histológico.

El objetivo del presente estudio es evaluar los resultados de las biopsias de trasplante renal, según los criterios de la clasificación de Banff del 2011, y relacionarlos con el tiempo de vida del injerto.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo que tuvo por universo todas las biopsias renales procesadas en el Servicio de Patología del Hospital "Hermanos Ameijeiras" a pacientes trasplantados de riñón.

### Criterios de inclusión

1. Biopsias realizadas en el Hospital "Hermanos Ameijeiras".

2. Biopsias que cumplan los criterios de utilidad diagnóstica, según la Clasificación de Banff 2011.

3. Trasplante renales realizados en el Hospital "Hermanos Ameijeiras".

#### Criterios de exclusión

1. Casos en los que no fue posible lograr los datos requeridos para la investigación, por tratarse de un estudio retrospectivo.

Los datos se tomaron de las historias clínicas especiales (pancartas) utilizadas en la atención de estos enfermos y de la base de datos de trasplante renal del servicio de Nefrología.

#### Procedimiento

Un especialista de Anatomía Patológica, especializado en Nefropatología y con amplia experiencia en este tipo de trasplante, revisó todas las biopsias renales ejecutadas en el tiempo escogido para la investigación.

La biopsia renal debió cumplir con los criterios de utilidad, según Clasificación de Banff:

- Corteza renal con al menos 10 glomérulos, túbulo intersticio y 2 vasos sanguíneos.
- Microscopia óptica con tinciones de: hematoxilina eosina, plata metenamina, tricrómica de Mason y ácido peryódico de Schiff.
- Inmunofluorescencia: antisueros para IgG, IgA, IgM, C3, C1q y C4d.

Las biopsias renales se consideraron según las categorías establecidas en la Clasificación de Banff 2011:<sup>12</sup>

- Categoría 1: normal.
- Categoría 2: rechazo mediado por anticuerpos (puede coincidir con las categorías 3, 4, 5 y 6).
  - Rechazo agudo mediado por anticuerpos.
  - Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos.
- Categoría 3: cambios *border line*: 'sospechosos de rechazo mediado por células T (puede coincidir con las categorías 2, 5 y 6).
- Categoría 4: rechazo mediado por células T (puede coincidir con las categorías 2, 5 y 6).
  - Rechazo agudo mediado por células T.
  - Rechazo crónico mediado por células T.
- Categoría 5: fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencias de etiología específica.
- Categoría 6: otros cambios no debidos a rechazo.

Se distribuyeron de acuerdo a cada categoría de dicha clasificación en el caso de las categorías 2 (rechazo mediado por anticuerpos), categoría 4 (rechazo mediado por células T) y categoría 6 se agruparon después en tablas independientes teniendo en cuenta las subclasificaciones de estas categorías.

Se relacionaron los resultados de la BIR con la variable:

- Tiempo de vida del injerto en el momento de realización del estudio histológico dado por:

Fecha de la BIR (día/mes/año) - fecha de trasplante.

Se categorizó: 0 - 30 días (primer mes).

31 días - 365 días (1 mes - 1 año).

> 365 días (después de 1 año).

La información se recogió en una base de datos utilizando el sistema Access para Windows XP.

Los datos se expusieron de forma descriptiva.

Los resultados se presentaron en forma tabular y gráfica, lo cual nos permitió mediante el proceso de análisis y síntesis arribar a conclusiones.

## RESULTADOS

Los resultados de las biopsias realizadas, categorizadas según los criterios de Banff 2011, aparecen en la figura. Se puede observar el predominio de los cambios histológicos no relacionados con rechazo, categoría 6, otros hallazgos frecuentes fueron las lesiones debidas a rechazo mediado por células T, con 30 pacientes, enmarcados en la categoría 4.



**Fig.** Resultados de la biopsia del injerto renal, según la clasificación de Banff del 2011.

Al distinguir los resultados de forma específica en cada una de las categorías, encontramos en la categoría 2, un enfermo que presentó un rechazo agudo activo mediado por anticuerpos tipo I, 5 biopsias fueron clasificadas como tipo II y en 4 enfermos se diagnosticó rechazo crónico en cuya fisiopatogenia predominó la activación de la rama humoral de la respuesta inmune ([tabla 1](#)).

**Tabla 1.** Clasificación de las biopsias de los riñones trasplantados con rechazo mediado por anticuerpos (categoría 2) de la clasificación de Banff 2011

Clasificación	Grados	N	%
Agudo	Tipo I	1	10
	Tipo II	5	50
	Tipo III	-	-
Crónico		4	40
Total	-	10	100,0

El rechazo mediado por células T fue frecuente en nuestro estudio, 12 biopsias fueron concluidas por el patólogo como rechazo agudo activo tipo I - A, que fue en esta categoría 4 el más representativo, en orden decreciente le siguieron el tipo I - B y los cambios crónicos que respondieron a dicha causa, la afectación vascular, dada por la presencia de endotelitis, se encontró ligera (menos de 25 % de la luz arterial), tipo II - A, en 1 enfermo y moderada, (más de 25 % de la luz arterial), tipo II - B en 2 ([tabla 2](#)).

**Tabla 2.** Clasificación de las biopsias de los riñones trasplantados con rechazo mediado por células T (categoría 4) de la clasificación de Banff 2011

Clasificación	Grados	N	%
Agudo	I - A	12	40
	I - B	9	30
	II - A	1	3,33
	II - B	2	6,66
	III	-	-
Crónico		6	20
Total	-	30	100,0

En la [tabla 3](#) se muestran los hallazgos de las biopsias que se concluyeron como cambios anatomopatológicos por otras afecciones no dependientes de rechazo (categoría 6), de ellos 7 enfermos presentaron necrosis tubular aguda, la nefrotoxicidad por ciclosporina A constituyó el resultado más prominente en esta categoría, pues 20 estudios histológicos fueron clasificados por el patólogo con este diagnóstico, el resto de los resultados descritos en esta tabla muestran una distribución similar.

**Tabla 3.** Clasificación de las biopsias de los riñones trasplantados con cambios anatomopatológicos por otras afecciones no dependientes de rechazo (categoría 6) de la clasificación de Banff 2011

Resultados	N	%
Necrosis tubular aguda	7	20
Nefrotoxicidad por ciclosporina A	20	57,1
Necrosis tubular aguda + nefrotoxicidad por ciclosporina A	2	5,71
Glomerulopatía membranosa recidivante	2	5,71
Nefritis túbulo intersticial de posible causa viral	2	5,71
Glomérulo esclerosis segmentaria y focal recidivante	2	5,71
Total	35	100,0

Al particularizar las biopsias según tiempo de vida del injerto, encontramos que en el postrasplante inmediato predominaron, en orden decreciente, los diagnósticos de: nefrotoxicidad por ciclosporina A, el rechazo agudo activo mediado por células T, tipo I - A, el rechazo agudo activo mediado por células T, tipo I - B y la necrosis tubular aguda, el resto de los hallazgos presentaron un frecuencia menor ([tabla 4](#)).

De 3 meses a un año de vida del injerto, la nefrotoxicidad por ciclosporina se encontró en 4 enfermos ([tabla 5](#)).

Después del año predominaron los cambios histológicos de cronicidad, 6 enfermos recibieron el diagnóstico de rechazo crónico mediado por células T y 3, el de rechazo crónico mediado por anticuerpos ([tabla 6](#)).



**Tabla 4.** Resultado de las biopsias del injerto de acuerdo al tiempo de trasplante en el momento de realización de las biopsias. De menos de 3 meses de evolución

Resultado de la biopsia del injerto	N	%
Normal	10	15,87
Rechazo agudo mediado por anticuerpos tipo II	4	6,34
Cambios <i>border line</i>	2	3,17
Rechazo agudo mediado por células T I - A	9	14,28
Rechazo agudo mediado por células T I - B	8	12,69
Rechazo agudo mediado por células T II - A	1	1,58
Rechazo agudo mediado por células T II - B	2	3,17
Necrosis tubular aguda	7	11,11
Nefrotoxicidad aguda por ciclosporina A	14	22,22
NTA + nefrotoxicidad por CsA	2	3,17
Nefritis túbulo intersticial de posible etiología viral	1	1,58
Glomerulonefritis membranosa	1	1,58
Glomeruloesclerosis Segmentaria y focal	2	3,17
Total	63	100,0

**Tabla 5.** Resultado de las biopsias del injerto de acuerdo al tiempo de trasplante en el momento de realización de las biopsias. De 3 meses a un año de evolución

Resultado de la biopsia del injerto	N	%
Rechazo agudo mediado por células T I - A	2	22,2
Rechazo agudo mediado por anticuerpos Tipo II	1	11,11
Rechazo crónico mediado por anticuerpos	1	11,11
Nefrotoxicidad por aguda ciclosporina A	4	44,44
Recidiva de glomerulopatía membranosa	1	11,11
Total	9	100,0

**Tabla 6.** Resultado de las biopsias del injerto de acuerdo al tiempo de trasplante en el momento de realización de las biopsias. Más de 12 meses de evolución

Resultado de la biopsia	N	%
Rechazo crónico mediado por células T	6	35,29
Rechazo agudo mediado por células T I - A	1	5,88
Rechazo agudo mediado por células T I - B	1	5,88
Rechazo crónico mediado por anticuerpos	3	17,64
Rechazo agudo mediado por anticuerpos tipo I	1	5,88
Toxicidad crónica por ciclosporina A	2	11,76
Nefritis intersticial de posible causa viral	1	5,88
Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin rechazo	2	11,76
Total	17	100,0

## DISCUSIÓN

Desde los inicios del trasplante renal, la biopsia del injerto ha constituido la piedra angular del diagnóstico en las disfunciones del TR y ha permitido establecer la terapéutica correcta ante cada una de las eventualidades que comprometen la viabilidad del implante, que en muchas ocasiones entrañan conductas diametralmente opuestas.

Extraordinaria importancia en este campo han tenido, las reuniones de Banff, donde desde 1991 un grupo de expertos en consenso han revisado sus experiencias y dotado a los profesionales del trasplante renal de una metodología y clasificación que permiten, de manera ordenada y con una base fisiopatológica actualizada y sólida, interpretar los resultados de las BIR, por lo que se han convertido en una guía estándar y universal para el diagnóstico de la DIR, lo cual permite unificar y comparar los resultados obtenidos.

Con estos objetivos se realizó la presente investigación, tomando como base para este análisis la reunión del 2011.

Al separar los hallazgos histológicos de acuerdo a las categorías incluidas en la clasificación de Banff del 2011, encontramos predominio de la categoría 6, esto coincide con lo expuesto por otros autores<sup>13</sup> y básicamente esta dado porque esta categoría incluye a las alteraciones anatomopatológicas no relacionadas con el rechazo y, por ende, a un gran grupo de afecciones como la toxicidad por medicamentos, la necrosis tubular aguda, las infecciones, la nefropatía hipertensiva, recidivas de la enfermedad de base y otras que constituyen un amplio espectro de complicaciones cada vez mas asiduas en el TR.<sup>14</sup>

Al separar las entidades que componen esta categoría encontramos que la más frecuente fue la nefrotoxicidad por ciclosporina A. Los anticalcineurínicos, ciclosporina A y tacrolimus constituyen la piedra angular de los protocolos de inmunosupresión profilácticos en el TR, son drogas con un margen de seguridad muy estrecho, dado que los límites entre la dosis terapéutica y la tóxica es pequeño.<sup>15</sup>

*Qin* y otros encontraron una frecuencia de toxicidad por anticalcineurínicos en el 25 % del total de las biopsias renales revisadas por más de 10 años, lo cual coincide con nuestros resultados.<sup>15</sup>

*Issa* y otros refieren, en una amplia revisión de sus biopsias en más de 1 500 TR, la nefrotoxicidad por ciclosporina A y tacrolimus como uno de los principales hallazgos, lo cual consideran dependiente de un monitoreo defectuoso de los valores séricos de estos medicamentos.<sup>16</sup>

En nuestro medio, estudios realizados ponen de relieve que la ciclosporina A en protocolos de inducción con tres drogas ya sea prednisona más azatioprina o micofenolato mofetilo, o con cuatro drogas, de modo secuencial o simultáneo, cuando se emplee un agente biológico se utilizó en más del 90 % de los TR realizados después del año 1998, lo cual explica que muchas de las disfunciones del injerto que motivaron la realización de las biopsias fueran por esta causa.<sup>17</sup>

El segundo patrón histológico de esta categoría fue la necrosis tubular aguda. Esta constituye una complicación frecuente en nuestros enfermos como lo reportan varias investigaciones realizadas en el hospital "Hermanos Ameijeiras", en TR provenientes de donante cadáver,<sup>18</sup> es la principal causa de función renal retardada y en la mayoría de las ocasiones su aparición se constata en biopsias de protocolos a pacientes que salen del posoperatorio inmediato sin función del injerto y se realizan con el objetivo de descartar la presencia de otras complicaciones sobre impuestas, particularmente la reacción inmunológica de rechazo o la toxicidad por anticalcineurínicos.<sup>19</sup> Esto sin dudas fue la causa de biopsia en los enfermos estudiados.

En los reportes internacionales, la frecuencia de necrosis tubular aguda se sitúa entre 10 % y 40 % de la series para el TR donante cadáver.<sup>20</sup>

La necrosis tubular aguda dificulta el tratamiento de estos enfermos en los primeros días del TR y facilita la aparición del rechazo y la toxicidad por ciclosporina A, nosotros encontramos dos enfermos en los cuales se asoció el diagnóstico de NTA y toxicidad por ciclosporina A.

Otra entidad presente en la investigación dentro de esta categoría 6 fue la nefritis intersticial de probable causa viral, caracterizada así por el patólogo debido a la presencia de un infiltrado intersticial mononuclear con inclusiones citoplasmáticas lo que, unido al cuadro clínico del enfermo dado por fiebre, disfunción del injerto, leucopenia y elevación de transaminasas, sugirió que se tratase de una infección por citomegalovirus, si bien no fue posible confirmar en esa ocasión el diagnóstico de certeza por la imposibilidad de realizar estudio serológico ni antigenemia, la respuesta terapéutica del enfermo al ganciclovir fue satisfactoria.

El otro caso valorado de igual forma correspondió a una posible infección por adenovirus, pues además de la reacción inflamatoria intersticial, se constató en la biopsia la presencia de granulomas y clínicamente se acompañó, además de la disfunción del injerto, por un síndrome general con manifestaciones digestivas que respondió al descenso de la inmunosupresión del paciente.

El rechazo mediado por células T, distinguido en la clasificación de Banff en la categoría 4, es una complicación frecuente y temida en la evolución de los TR, ocupó en el estudio la segunda categoría observada con mayor frecuencia en las BIR.

Varios reportes de nuestro centro exhiben una alta frecuencia de rechazo que va desde más de 30 % para protocolos de triple terapia con prednisona, ciclosporina A y azatioprina, hasta cerca de 10 % para protocolos modernos que sustituyen la azatioprina por micofenolato mofetilo o utilizan terapia secuencial con cuatro drogas donde, además de las tres últimas mencionadas, se añade un agente biológico policlonal o monoclonal, lo cual explica nuestro resultado.<sup>21</sup>

Internacionalmente, *Wu* y otros reportan que cerca del 30 % del diagnóstico conclusivo de sus biopsias, siguiendo la clasificación de Banff, constituyen rechazo mediados por células T.<sup>22</sup>

*Pape* y otros, en un estudio a más de 1 000 especímenes de biopsias en riñones trasplantados, hallaron que el infiltrado inflamatorio intersticial mayor del 25 % o la endotelitis (hallazgos histológicos que identifican el rechazo mediado por células T) constituyeron la segunda manifestación más frecuente, superada solo por la nefrotoxicidad por anticalcineurínicos.<sup>23</sup>

Al tener en cuenta la severidad de este tipo de rechazo, la mayoría correspondió al grado I, tipo A o B, debido a la eficacia de los nuevos inmunosupresores y el estrecho monitoreo de los enfermos que no solo han logrado limitar la frecuencia de esta complicación sino además han logrado disminuir su severidad, a lo que contribuye también el diagnóstico precoz y el empleo cada vez con más asiduidad de la BIR, ante la mínima sospecha de DIR.

Estas aseveraciones coinciden con la literatura revisada, que citan los rechazos mediados por células T grados I-A, I-B y II-A, entre las complicaciones inmunológicas de mayor incidencia, en relación con la aplicación de protocolos de inmunosupresión de inducción poderosos, en oposición a tiempos pasados donde eran frecuentes rechazos más severos con participación vascular.<sup>24</sup>

La activación predominante del ala humoral de la respuesta inmune, cuya expresión histológica fundamental es el hallazgo de depósitos de C4d en los capilares peritubulares, acompañando la disfunción del injerto y la confirmación de anticuerpos donante específicos, corresponden al rechazo mediado por anticuerpos y se agrupan en la categoría 2 de la clasificación de Banff, esto se encontró en 10 de las biopsias realizadas en el período del estudio.

En nuestra institución comenzó a utilizarse la tinción C4d, de forma rutinaria en el estudio de la BIR, partir del 2006, por eso se pudo establecer este diagnóstico.

La biopsia resultó normal, categoría 1, en 10 enfermos. Estas fueron realizadas en los inicios de la evolución del trasplante, ante estabilización de las cifras de creatinina, cuando estas venían en franco descenso, su interpretación en todos los casos fue la de tratarse de un patrón lento de función del injerto dado por nefrotoxicidad funcional por anticalcineurínicos (ciclosporina A), sin que existiera daño anatómico.

Una manera conveniente de estudiar las condicionales que aparecen en la evolución del TR, es tener en cuenta la cronología o período en el que se presentan, así se hace para las complicaciones inmunológicas, infecciosas, las disfunciones del injerto y también para el resultado de las BIR.<sup>25</sup>

Nosotros encontramos que durante los primeros 3 meses se hace biopsia a los injertos con mucha mayor frecuencia y predomina la reacción de rechazo agudo sobre todo mediada por células T, es conocido que el rechazo agudo puede aparecer en cualquier etapa de la vida del injerto, pero su frecuencia es mucho mayor en los primeros días del TR, lo cual coincide con lo planteado por otros autores.<sup>26</sup>

Le sigue en orden de frecuencia, la nefrotoxicidad aguda por ciclosporina A. En los inicios, las dosis de inmunosupresión en prevención de lo antes expuesto son muchos mayores, de aquí que se denomine fase de inducción o etapa en la que se usan los inmunosupresores a altas dosis para evitar la reacción inmunológica aguda, es lógico pensar entonces que la posibilidad de DIR por nefrotoxicidad sea mayor, así como su aparición en la BIR.

*Porta* y otros encontraron que casi el 30 % de las disfunciones del injerto en los primeros 3 meses obedecían a nefrotoxicidad aguda por anticalcineurínicos, con confirmación histológica, muy cerca de las cifras expuestas en esta investigación.<sup>27</sup>

Otros hallazgos de las biopsias realizadas en los primeros 3 meses fueron la necrosis tubular aguda y los estudios normales, las primeras, como ya se explicó, generalmente se encontraron en presencia de función renal retardada. Las biopsias están protocolizadas en nuestro centro entre el séptimo y el décimo días del TR cuando se presenta esta complicación. Los estudios normales se encontraron en enfermos con DIR ligeras y se interpretaron como una disfunción del injerto producida por una nefrotoxicidad aguda por ciclosporina.

En esta etapa inicial también fueron halladas una glomerulonefritis membranosa y en dos enfermos se diagnosticaron como glomerulosclerosis segmentaria y focal. Todas se consideraron como recidiva de la enfermedad originaria que llevo a la insuficiencia renal.

La literatura recoge que la glomerulopatía membranosa recidiva de 10 % - 30 % de los casos y alrededor del 10 % de estas recurrencias lleva al enfermo a la pérdida de la función del injerto, el tiempo que demora en reaparecer esta afección en el riñón trasplantado varía según los reportes de la literatura, algunas se presentan en el postrasplante inmediato y otras, más tardíamente en la evolución del injerto, las causas de este comportamiento no están bien dilucidadas, pudieran obedecer a razones genéticas, actividad de la enfermedad al momento del trasplante, potencialidad del tratamiento inmunosupresor empleado, etc.<sup>28</sup>

Algo similar pudiera decirse con la glomerulosclerosis segmentaria y focal, se ha visto que esta entidad puede recurrir en el injerto hasta en 50 % de los casos, cuando la causa es primaria, en muchas ocasiones de forma precoz, en dependencia de la variedad de las lesiones, mucho más frecuente y precoz la recidiva en la forma colapsante de la actividad de la enfermedad al momento del TR, también de factores genéticos, de los antecedentes de una recurrencia previa y de la presencia todavía no bien establecida de un factor circulante plasmático.<sup>29</sup>

En nuestro estudio, ambas entidades recurrieron de forma precoz, en los primeros 3 meses de vida del injerto.

Una vez vencidos los primeros 3 meses, en nuestra casuística de TR se realizaron durante los 9 meses siguientes (de 3 meses a un año), solo 9 estudios histológicos, lo que representó el 10,1 % del total realizados.

De nuevo la nefrotoxicidad aguda por ciclosporina A fue el patrón histológico más frecuente; en esta etapa los enfermos aún se encuentran en período de inmunosupresión potente, con descenso paulatino de estos medicamentos, la toxicidad por anticalcineurínicos puede presentarse por una mala monitorización de estas drogas, porque el equipo médico mantiene conscientemente, niveles elevados de las drogas como consecuencia de un rechazo previo o del temor a un episodio de rechazo agudo en un enfermo con inmunogenicidad elevada (retrasplantes, hiperinmunizados o niños) y por no tener en cuenta la interacción de estas drogas con otros medicamentos que pueden potenciar sus niveles o su toxicidad.<sup>30</sup>

La reacción inmunológica de rechazo agudo sea mediada por células T o por anticuerpos, aparecieron en biopsia realizadas durante el tiempo de 3 meses al año, constituyen hallazgos frecuentes en los especímenes histológicos de biopsias de los TR en esta etapa.

*Stratta* y otros, en un interesante estudio donde separan los resultados de las BIR de forma similar a como se hace en esta investigación, encontraron como diagnósticos más prevalentes la nefrotoxicidad por anticalcineurínicos y las reacciones inmunológicas agudas, lo cual coincide con nuestros resultados.<sup>31</sup>

Otros patrones encontrados en este tiempo fueron, el rechazo crónico mediado por anticuerpos y la recidiva de la glomerulopatía membranosa, del último ya nos hemos referido.

El rechazo crónico ha sido visto tan precoz como después de los primeros 6 meses en el TR, pero esto no es habitual, la génesis de esta aparición temprana puede obedecer a la evolución de una reacción inmunológica aguda en los primeros días de la evolución del TR que pasó inadvertida por el médico de asistencia o la existencia de rechazos subclínicos, que es la aparición de evidencias histológicas de rechazo sin disfunción del injerto (sin elevación de la creatinina sérica), diagnosticados por la realización de biopsias de protocolo y considerados por la literatura como fuertes predictores del desarrollo posterior de rechazo crónico.<sup>32</sup>

En nuestra serie se efectuaron 17 estudios histológicos en injertos con más de un año en su funcionamiento, lo que constituyó el 19,1 %, esta cifra parece baja al compararla con las BIR realizadas a los enfermos cuando la biopsia se realizó con menos de 3 meses de haber recibido su trasplante, si tenemos en cuenta que el número de pacientes que viven esta etapa de evolución del trasplante (más de un año) es mucho mayor y las causas de DIR pudieran obedecer a disímiles complicaciones.

La explicación de estos resultados, a nuestro juicio, está dado por cierta resistencia, por parte de nuestro grupo de trasplante y otros profesionales, a realizar biopsias a enfermos con DIR en las cuales el diagnóstico puede suponerse a través de la interpretación clínica de los exámenes de monitoreo, como por ejemplo, la nefropatía crónica del injerto, ciertas infecciones virales como el citomegalo virus (CMV) y el virus BK, las recidivas de la enfermedades de base, los trastornos metabólicos, la nefropatía hipertensiva y otros, en los que por el temor a una posible complicación por la biopsia, se elude la confirmación histológica del diagnóstico. Esta conducta siempre debe revisarse e individualizarse.<sup>33</sup>

Los hallazgos de este tiempo, como era de esperar, mostraron un predominio de las lesiones crónicas, el rechazo crónico mediado por anticuerpos o por células T, la nefrotoxicidad crónica por ciclosporina A y la atrofia tubular y fibrosis intersticial sin evidencias de causa específica (categoría 5), fueron las lesiones encontradas, lo cual concuerda con lo expuesto por otros autores.<sup>6</sup>

Tres enfermos exhibieron patrones de daño inmunológico agudo, 2 mediados por células T (grados I-A y I-B) y uno mediado por anticuerpos (tipo I), estos se describen en la literatura como rechazo agudos tardíos, su pronóstico es malo, en la mayoría de las ocasiones, por retraso en el diagnóstico, con mala respuesta al tratamiento inmunosupresor, en su génesis se cita la inmunosupresión deficiente por el no cumplimiento adecuado del tratamiento, la mala monitorización de las drogas anti rechazo, la interacción de estos medicamentos con otras drogas que disminuyen sus niveles, la mala absorción de los medicamentos en determinadas poblaciones de enfermos, como por ejemplo el micofenolato mofetilo en pacientes de raza negra o las infecciones por ciertos agentes virales que modulan la inmunogenicidad y facilitan la aparición del rechazo como el CMV.<sup>34</sup>

Partiendo de la aplicación de la clasificación de BANNF del 2011, se concluye que existe una buena correlación de nuestros resultados con los expuestos en los reportes de estudios internacionales de la literatura revisada.

#### **Declaración de conflictos de intereses**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en la realización y publicación del presente trabajo.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. El-Zoghby ZM. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant.* 2009;9:527-35.
2. Kreis HA, Ponticelli C. Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors. *Transplantation.* 2001;71(11 Suppl):SS5-9.
3. Winfred WW, Taheri D, Tolloff-Rubin N, Colvin RB. Clinical role of the renal transplant biopsy. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:110-21.
4. Wu C, Evans I, Joseph R. Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3437-44.
5. Nicleleit V. Pathology: donor biopsy evaluation at time of renal grafting. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:249-251.
6. Cosio FG, Grande JP, Wadei H. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am J Transplant.* 2005;5:2464-72.
7. Racusen LC, Regele H. The pathology of chronic allograft dysfunction. *Kidney Int.* 2010;78(Suppl 119):S27-S32.
8. Vázquez Martul E. Patología crónica del injerto renal. *Nefrología.* 2008;28(4):373-80.
9. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. Internacional standarization of criteria for histologic diagnosis of renal allograft

- rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int.* 1993;44:411-22.
10. Mengel M, Sis B, Halloran PF. SWOT analysis of Banff: strengths, weaknesses, opportunities and threats of the international Banff consensus process and classification system for renal allograft pathology. *Am J Transplant.* 2007;7:2221-6.
11. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff '09 Meeting Report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant.* 2010;10:464-71.
12. Mengel M. Banff 2011 meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2012;12(3):563-70.
13. Vázquez EM, Veiga BJ. Patología del trasplante renal. Importancia de la biopsia en la correlación clínico patológica. *Rev Esp Patol.* 2002;35(3):279-94.
14. Solez K. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant.* 2008;8:753-60.
15. Qin Y, Fan Y, Mu X, Zhang F, Shen B, Liu Y, et al. Long-term use of ciclosporin on kidney transplant recipients surviving more than 10 years. *Transplantation.* 2014;69(7):558-60.
16. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol.* 2013;37(6):602-12.
17. Borroto G, Guerrero C. Inmunosupresión de inducción en el trasplante renal en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" de 1984 a 2012. *Rev Cubana Med.* 2013 [citado 20 Nov 2015];52(2):88-98. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v52n2/med02213.pdf>
18. Borroto G, Barceló M, Guerrero C, Rodríguez H. Frecuencia y factores de riesgo de la necrosis tubular aguda en el postrasplante renal inmediato. *Rev Cubana Med.* 2002;41(6):28-36.
19. Ounissi M, Cherif M, Abdallah TB, Bacha M, Hedri H, Abderrahim E, et al. Risk factors and consequences of delayed graft function. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24(2):243-6.
20. Ounissi M, Gargah T, Barbouch S, Boubaker K, Cherif M, Bacha MM. Acute tubular necrosis in kidney transplantation. *Tunis Med.* 2012;90(6):463-7.
21. Borroto G. Inmunosupresión de inducción en el trasplante renal. *Rev Cubana Med.* 2013 [citado 20 Nov 2015];52(1):1-3. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v52n1/med01113.pdf>
22. Wu K, Budde K, Lu H, Schmidt D, Liefeldt L, Glander P, et al. The severity of acute cellular rejection defined by Banff classification is associated with kidney allograft outcomes. *Transplantation.* 2014;97(11):1146-54.
23. Pape L, Becker JU, Immenschuh S, Ahlenstiel T. Acute and chronic antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2014;23(2):324-34.



24. Aktaş A. Transplanted kidney function evaluation. *Semin Nephrol*. 2014;44(2):129-45.
25. Jung CW, Park KT, Kim SY, Kim SJ, Kim MG, Jo SK, et al. Clinical outcomes in kidney transplantation patients from deceased donors with acute kidney injury. *Transplant Proc*. 2013;45(8):2941-5.
26. Masin-Spasovska J, Spasovski G. Biopsy of the transplanted kidney - role of protocol biopsies. *Prilozi*. 2012;33(1):79-92.
27. Porta B, Pérez JJ, Jiménez NV, Crespo J. Estrategias para la individualización posológica de ciclosporina en pacientes con trasplante renal. *Nefrología*. 2004;25(5):395-410.
28. Moroni G, Longhi S, Quaglini S, Rognoni C, Simonini P, Binda V, et al. The impact of recurrence of primary glomerulonephritis on renal allograft outcome. *Clin Transplant*. 2014;28(3):368-76.
29. Lee SE, Min SI, Kim YS, Ha J, Ha IS, Cheong HI, et al. Recurrence of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: experience of a Korean tertiary center. *Pediatr Transplant*. 2014;18(4):369-76.
30. Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser A, Sketris I, et al. Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:828-33.
31. Stratta RJ, Oh CS, Sollinger HD, Pirsch JDE, Kalayoglu M, Belzer FO. Kidney retransplantation in the cyclosporine era. *Transplantation*. 1988;45:40-5.
32. Fadili W, Habib Allah M, Laouad I. Chronic renal allograft dysfunction: risk factors, immunology and prevention. *Arab J Nephrol Transplant*. 2013;6(1):45-50.
33. Vázquez Martul EJ, Veiga Barreiro. Patología del trasplante renal Importancia de la biopsia en la correlación clínico-patológica. *Rev Esp Patol*. 2002;35(3):279-94.
34. Rodrigues CA, Franco MF, Cristelli MP, Pestana JO, Tedesco-Silva H Jr. Clinicopathological characteristics and effect of late acute rejection on renal transplant outcomes. *Transplantation*. 2014;42(4):256-65.

**Recibido:** 8 de febrero de 2016.

**Aprobado:** 25 de febrero de 2016.

Gerardo Borroto Diaz. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana. La Habana, Cuba. CP 10300. [gborroto@infomed.sld.cu](mailto:gborroto@infomed.sld.cu)