



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA DE PROTOCOLO DEL  
INJERTO RENAL EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE  
RENAL EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL  
HIDALGO**

TESIS PRESENTADA POR:

**MERCEDES RAMOS VELASCO**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

**NEFROLOGÍA**

ASESORES DE TESIS:

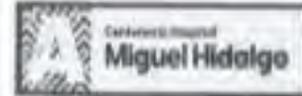
DRA. GUADALUPE RICALDE RÍOS

DR. ALFREDO CHEW WONG

DR. RAFAEL REYES ACEVEDO

AGUASCALIENTES, AGUASCALIENTES, 10 DE NOVIEMBRE DE 2024

**APROBACIONES:**



Aguascalientes, Aguascalientes, 14 de noviembre de 2024.

**DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**  
**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**PRESENTE**

Estimado Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla, en respuesta a la petición hecha por la Dra. Mercedes Ramos Velasco, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA DE PROTOCOLO DEL INJERTO RENAL EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

Me permito informarle que, una vez corregido y aceptado el documento, considero que cumple cabalmente con los requisitos para su aceptación e impresión final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DRA. GUADALUPE RICÁLDE RÍOS

ASESORA

DR. ALFREDO CHEW WONG

ASESOR.

DR. ELIZABETH GUADALUPE HERNÁNDEZ INFANTE

ASESORA.

DRA. ANA CRISTINA REYNOSO MALDONADO

ASESORA.



TEL: 01 52 33 37 30 1



www.uabaja.com



Av. Manuel Gómez Morán 1001  
Paseo (Nadales), C.P. 33000



## COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

CEI-CI/119/24

Aguascalientes, Ago. a 04 de noviembre de 2024

**DR. RAFAEL REYES ACEVEDO**  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Comité de Investigación y de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, han decidido **APROBAR** el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**\* IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA DE PROTOCOLO DEL INJERTO RENAL EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO \***

**Autores:** DRA. GUADALUPE RICALDE RIOS  
DR. ALFREDO CHEW WONG  
DRA. MERCEDES RAMOS VELASCO

En virtud de que se cumplió con los requisitos establecidos por ambos comités por cual se otorga el número de registro: **2024-R-04**

Con tiempo de vigencia: 1 año de noviembre de 2024 a noviembre de 2025

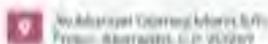
Sin otro particular, se solicita a los investigadores ajustarse a su periodo de vigencia del proyecto, reportar avances del proyecto de forma semestral en el mes de diciembre mediante el formato de "Avances de protocolos" y al concluirse, reportar estado del estudio, incidencias y eventos, además entregar resumen de resultados obtenidos y de los productos generados.

ATENTAMENTE

DR. SALVADOR ISRAEL MACIAS HERNANDEZ  
ENCARGADO DE LA PRESIDENCIA DEL COMITÉ  
DE INVESTIGACIÓN

DR. JAIME ASAEL LOPEZ VALDEZ  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
VOCAL SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

TMZJRLV/gmcc





IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA DE PROTOCOLO DEL INJERTO RENAL EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

HOJA DE AUTORIZACIONES



DR. FERRER DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

*R Reyes*

DR. RAFAEL REYES ACEVEDO  
JEFE DEL SERVICIO DE TRASPLANTE

*[Signature]*

DR. ALFREDO CHEW WONG  
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA

*[Signature]*

DRA. GUADALUPE RICALDE RÍOS  
MÉDICO ADSCRITO DE NEFROLOGÍA  
ASESORA DE TESIS





CARTA DE VOTO APROBATORIO INDIVIDUAL

DR. EN FARM. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ  
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PRESENTE

Por medio del presente como **ASESORA** designada del estudiante **MERCEDES RAMOS VELASCO** con ID **345588** quien realizó la tesis titulada: **IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA DE PROTOCOLO DEL INJERTO RENAL EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia, doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirla, así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Por lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"Se Lumen Profere"

Aguascalientes, Aguascalientes, el día 14 de noviembre de 2024.

Dra. Guadalupe Ricalde Ríos

Tutora de Tesis

C.C.B. - Interesado.

C.C.D.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado.



52 462 22 11 11



secretaria@uaa.mx



Universidad Autónoma de Aguascalientes  
Carretera Aguascalientes - San José de los Ramos, Aguascalientes, C.P. 20010

## EVIDENCIA DE PUBLICACIÓN

[LM] Acuse de recibo del envío Recibidos x Resposta rápida 🖨 🔗

 **webadmin@correo.uaa.mx**  
para mí ▾ 17:42 (hace 0 minutos) ☆ 🔒 ↶ ⋮

Mercedes Ramos Velasco:

Gracias por enviar el manuscrito "IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA DE PROTOCOLO DEL INJERTO RENAL EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO" a Lux Médica. Con el sistema de gestión de publicaciones en línea que utilizamos podrá seguir el progreso a través del proceso editorial tras iniciar sesión en el sitio web de la publicación.

URL del manuscrito: <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/authorDashboard/submission/7719>  
Nombre de usuario/a: mercedes43

Si tiene alguna duda puede ponerse en contacto conmigo. Gracias por elegir esta editorial para mostrar su trabajo.

Nery Guerrero Mojica

---

Lux Médica <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica>

↶ Responder ↷ Reenviar 😊 ⚡ Resposta rápida



## DICTÁMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA



### DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 03/02/25

**NOMBRE:** RAMOS VELASCO MERCEDES **ID:** 345588

**ESPECIALIDAD:** EN NEFROLOGÍA **LGAC (del posgrado):** TRASPLANTE RENAL

**TIPO DE TRABAJO:**  Tesis  Trabajo práctico

**TÍTULO:** IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA DE PROTOCOLO DEL INJERTO RENAL EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado):** IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA RENAL EN LOS PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL INDEPENDIENTEMENTE DEL RIESGO INMUNOLÓGICO, CON ESPECIAL ÉNFASIS EN LOS PACIENTES CON SEGUNDO TRASPLANTE, DEBIDO A LA INCIENCIA DE RECHAZO AGUDO SUBCLÍNICO

**INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:**

*Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:*

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
- SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
- SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
- SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
- SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
- SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
- SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
- NO Generó transferencia del conocimiento o tecnología
- SI Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

*El egresado cumple con lo siguiente:*

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Gobierno
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (módulos curriculares, optativos, prácticas complementarias, etc.)
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutoral, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberarse del tutor
- SI Cuenta con la aprobación del (la) jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Concede con el título y el título registrado
- SI Tiene el CVU del Consejo actualizado
- NA Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado.

SI       
No     

FIRMAS

**Revisó:**  
NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

**Autorizó:**  
NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

**Nota:** *procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado*

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Estudios que a la letra refiere entre los miembros del Consejo Académico... Ciudad de Ensenada, Baja California Sur, México, el día 03 de febrero del 2025. (Señala el cumplimiento de los requisitos)

**AGRADECIMIENTOS:**

A mi hijo Luis Darío

Gracias por todo el amor que me has dado. Gracias por darle tanta luz y alegría a mi vida.  
Eres mi mayor motivación.

A mi mamá

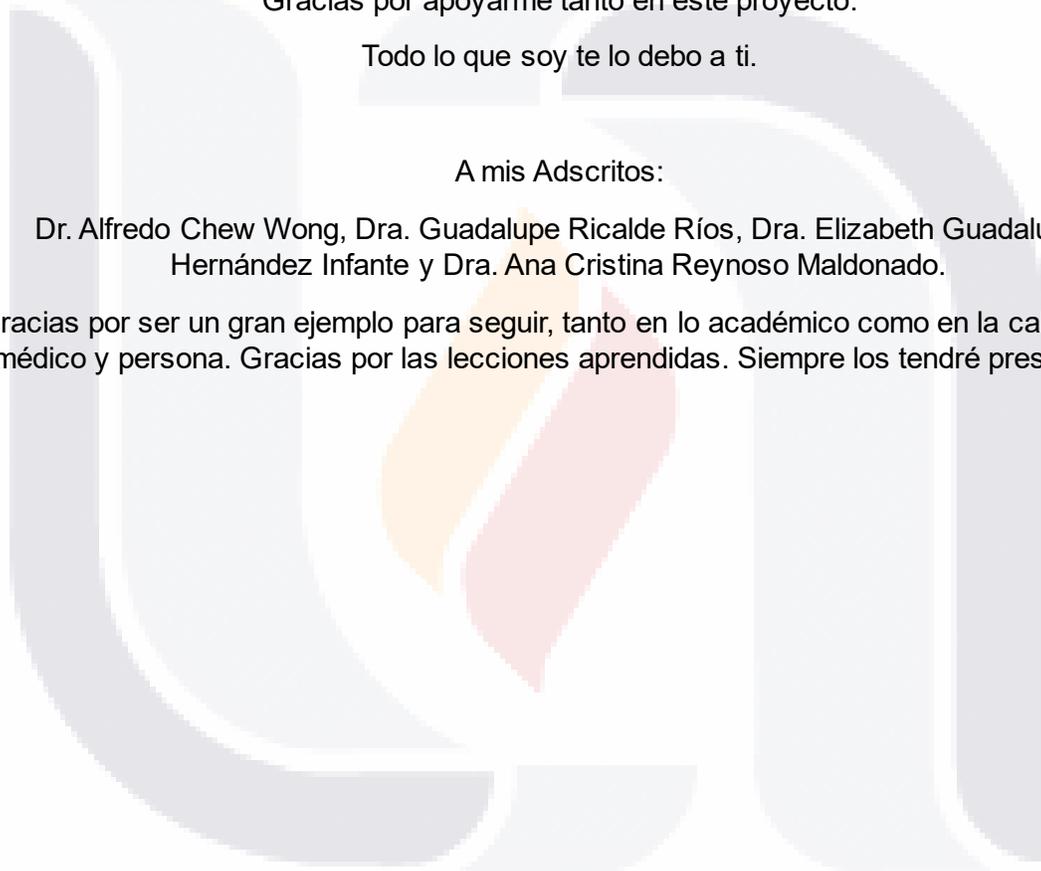
Gracias por todo el apoyo y amor incondicional que me has brindado a manos llenas.  
Gracias por apoyarme tanto en este proyecto.

Todo lo que soy te lo debo a ti.

A mis Adscritos:

Dr. Alfredo Chew Wong, Dra. Guadalupe Ricalde Ríos, Dra. Elizabeth Guadalupe  
Hernández Infante y Dra. Ana Cristina Reynoso Maldonado.

Gracias por ser un gran ejemplo para seguir, tanto en lo académico como en la calidad de  
médico y persona. Gracias por las lecciones aprendidas. Siempre los tendré presentes.



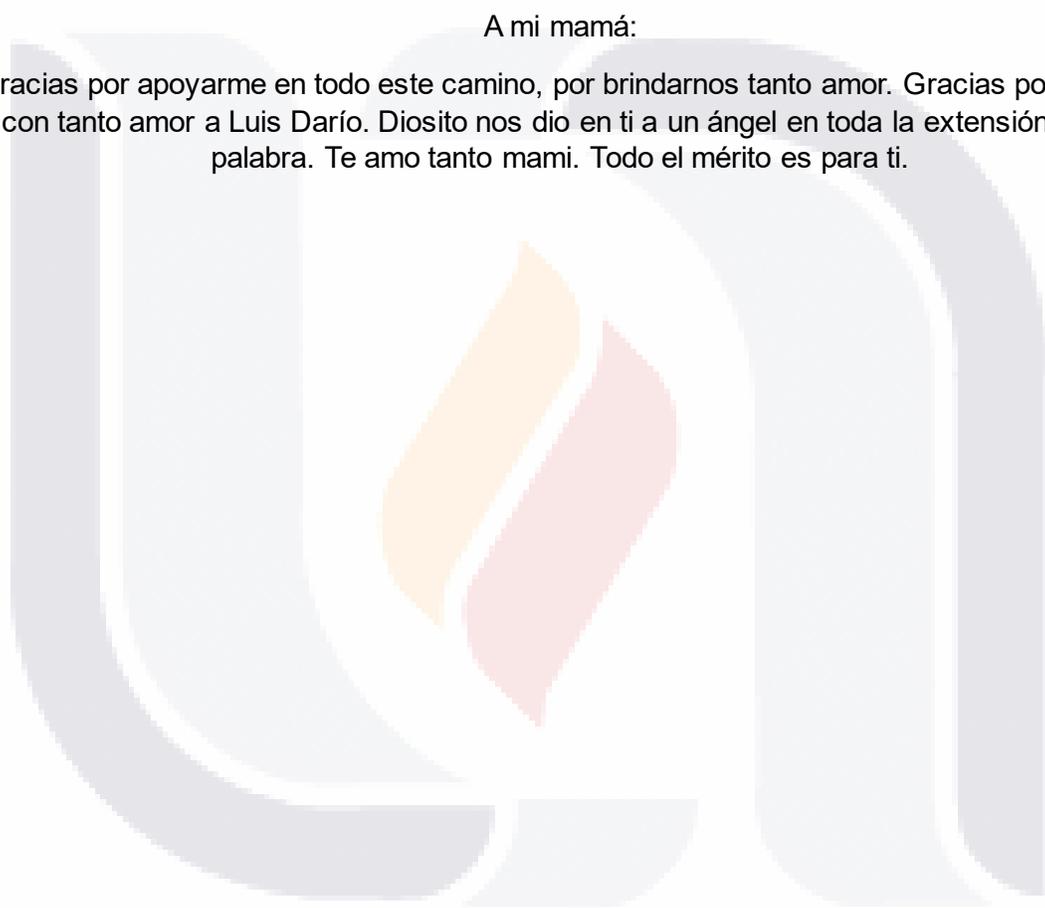
**DEDICATORIAS:**

A mi hijo Luis Darío:

Eres y serás la persona más importante en mi vida. Eres el motor que me dio la fuerza para seguir adelante. Siempre estaré agradecida con Dios por regalarme al mejor hijo de todos. Te amo con todo mi corazón.

A mi mamá:

Gracias por apoyarme en todo este camino, por brindarnos tanto amor. Gracias por cuidar con tanto amor a Luis Darío. Diosito nos dio en ti a un ángel en toda la extensión de la palabra. Te amo tanto mami. Todo el mérito es para ti.



ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE TABLAS:</b> .....	<b>3</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICAS:</b> .....	<b>4</b>
<b>ACRÓNIMOS:</b> .....	<b>5</b>
<b>RESUMEN EN ESPAÑOL</b> .....	<b>6</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
<b>CAPÍTULO I</b> .....	<b>9</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>9</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>12</b>
<b>HIPÓTESIS DEL TRABAJO</b> .....	<b>28</b>
<b>OBJETIVOS:</b> .....	<b>28</b>
<b>CAPÍTULO II</b> .....	<b>29</b>
<b>TIPO DE ESTUDIO</b> .....	<b>29</b>
<b>DISEÑO METODOLÓGICO</b> .....	<b>29</b>
<b>LÍMITES DE ESPACIO Y TIEMPO</b> .....	<b>29</b>
<b>POBLACIÓN</b> .....	<b>29</b>
<b>MUESTRA (TIPO Y TAMAÑO)</b> .....	<b>29</b>
<b>VARIABLES</b> .....	<b>30</b>
<b>INSTRUMENTO</b> .....	<b>33</b>
<b>PROCEDIMIENTOS</b> .....	<b>33</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>34</b>
<b>RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y ECONÓMICOS</b> .....	<b>34</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	<b>34</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICO Y LEGALES</b> .....	<b>35</b>
<b>CAPÍTULO III</b> .....	<b>36</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>36</b>
<b>CAPÍTULO IV</b> .....	<b>40</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>40</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>43</b>
<b>GLOSARIO</b> .....	<b>44</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>46</b>

<b>ANEXOS .....</b>	<b>52</b>
<b>ANEXO A. ....</b>	<b>52</b>
<b>ANEXO B. ....</b>	<b>53</b>
<b>ANEXO C. ....</b>	<b>53</b>



**ÍNDICE DE TABLAS:**

	Pág.
TABLA 1. <u>SEVERIDAD DE RECHAZO MEDIADO POR CÉLULAS T.</u>	13
TABLA 2. <u>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.</u>	30
TABLA 3. <u>PRINCIPALES HALLAZGOS EN LAS BIOPSIAS DE PROTOCOLO EN NUESTRO CENTRO.</u>	37
TABLA 4. <u>COMPARACIÓN DE GRUPO SIN RECHAZO ACTIVO Y GRUPO CON RECHAZO ACTIVO.</u>	38



**ÍNDICE DE GRÁFICAS:**

	Pág.
GRÁFICA 1. <u>PRINCIPALES HALLAZGOS EN LAS BIOPSIAS DE PROTOCOLO EN NUESTRO CENTRO.</u>	37



**ACRÓNIMOS:**

**ABO:** Sistema que clasifica la sangre humana en cuatro grupos principales: A, B, AB, O.

**ADE:** Anticuerpos anti donador específico

**TFGe:** Tasa de Filtración Glomerular estimada.

**HLA:** Siglas en inglés de "Human leukocyte antigen" (antígenos leucocitarios humanos)

**ICN:** Inhibidor de receptor de calcineurina.

**PRA SA:** Panel reactivo de anticuerpos Single Antigen.

**RAM:** Rechazo mediado por anticuerpos

**RAMa:** Rechazo mediado por anticuerpos activo

**RAMca:** Rechazo mediado por anticuerpos crónico activo

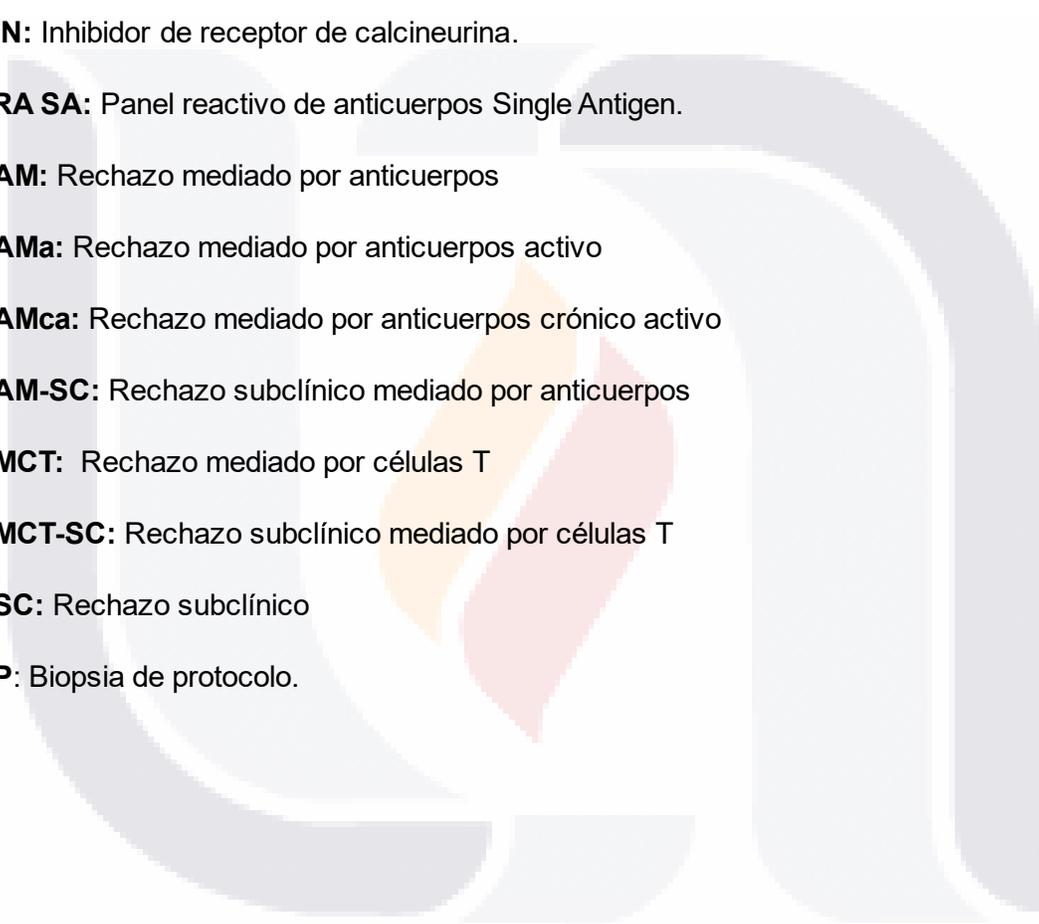
**RAM-SC:** Rechazo subclínico mediado por anticuerpos

**RMCT:** Rechazo mediado por células T

**RMCT-SC:** Rechazo subclínico mediado por células T

**RSC:** Rechazo subclínico

**BP:** Biopsia de protocolo.



## RESUMEN EN ESPAÑOL

Introducción: Algunos centros de trasplante recurren a biopsias de protocolo para la vigilancia del aloinjerto. Su importancia radica en la detección de rechazo activo (RA) antes de la disfunción clínica.

Objetivo: Investigar la utilidad de las biopsias de protocolo realizados entre los 8 primeros meses postrasplante renal en nuestro centro. Material y Métodos: Estudio retrolectivo, comparativo y transversal. Entre Julio 2022 y octubre 2024, se realizaron 59 biopsias de protocolo entre los 3 a 8 meses postrasplante. Se utilizaron los criterios de Banff 2022. Análisis estadístico: Prueba exacta de Fisher, prueba de t no pareada y regresión logística múltiple. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significativo.

Resultados: Incluimos 59 pacientes con edad de  $33 \pm 9.29$  años, 37 (62.7%) eran hombres, 39 pacientes (66.1%), con trasplante renal (TR) de donante vivo y 20 de donante fallecido (33.9%), 49 pacientes (83%) recibieron su 1er TR, 8 su 2º TR (15.25%) y 1 su 3er TR (1.7%), CrS basal fue de  $1.185 \pm 0.42$  mg/dl. 19 pacientes (32.2%) eran de riesgo inmunológico alto. 29 pacientes recibieron Basiliximab (49.2.%) y 30 Timoglobulina (50.8%). 25 biopsias se encontraron dentro de límites normales (42%), 12 alteraciones limítrofes (20%), 11 algún con algún tipo de RA subclínico (18.64%), de los cuales 3 rechazo humoral activo, 7 rechazo celular y uno con rechazo mixto. De los pacientes con 1er TR, 6 de ellos (12%) presentó datos de RA subclínico, comparado con 5 de los 10 pacientes con 2º TR (50%), obteniendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.014$ ). En el análisis multivariado el 2º TR se relacionó con la presencia de algún tipo de RA ( $p=0.008$ , Exp B 7.9).

Conclusiones: La biopsia de protocolo en TR es útil y necesaria, en nuestro estudio la incidencia de algún tipo de RA fue de 18.64%. 2o TR fue el factor de riesgo que se asoció con la presencia de RA subclínico. La presencia de anticuerpos anti HLA (es decir, pacientes con riesgo inmunológico alto) fue mayor en el grupo con RA subclínico, sin embargo, no fue estadísticamente significativo por un probable error tipo beta.

Palabras clave: Rechazo activo, biopsias de protocolo, riesgo inmunológico.

## ABSTRACT

Introduction: Some transplant centers use protocol biopsies for allograft surveillance. Its importance lies in the detection of active rejection (AR) before clinical dysfunction.

Objective: To investigate the usefulness of protocol biopsies performed within the first 8 months post-renal transplantation in our center. Material and Methods: Retrospective, comparative and transversal study. Between July 2022 and October 2024, 59 protocol biopsies were performed between 3 to 8 months post-transplantation. Each biopsy was assessed according to the Banff 2022 criteria. Statistical analysis: Fisher's exact test, unpaired t-test and multiple logistic regression. A value of  $p < 0.05$  was considered significant.

Results: We included 59 patients aged  $33 \pm 9.29$  years, 37 (62.7%) were male, 39 patients (66.1%), with kidney transplantation (KT) from living donor and 20 from deceased donor (33.9%), 49 patients (83%) received their 1st KT, 8 their 2nd KT (15.25%) and 1 their 3rd KT (1.7%), baseline serum creatinine was  $1.185 \pm 0.42$  mg/dL. 19 patients (32.2%) were at high immunologic risk. 29 patients received Basiliximab (49.2%) and 30 Thymoglobulin (50.8%). 25 patients were found within normal limits (42%), 12 borderline alterations (20%), 11 patients had some type of subclinical AR (18.64%), of which 3 active humoral rejection, 7 cellular rejection and one patient exhibited mixed rejection. Of the patients with 1st TR, 6 of them (12%) presented data of subclinical AR, compared to 5 of the 10 patients with 2nd KT (50%) obtaining a statistically significant difference ( $p = 0.014$ ). In the multivariate analysis the 2nd KT was related to the presence of some type of acute rejection ( $p = 0.008$ , Exp B 7.9).

Conclusions: Protocol biopsy in KT is useful and necessary. In our study, the incidence of some type of AR was 18.64%. Receiving a 2nd KT was a major risk factor associated with the presence of acute rejection. The presence of anti-HLA antibodies (i.e., patients with high immunologic risk) was higher in the group with subclinical AR, however it was not statistically significant, probably due to a beta-type error.

Key words: active rejection, protocol biopsies, immunologic risk.

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en la inmunosupresión, el rechazo activo sigue siendo un factor importante en el resultado a largo plazo del injerto renal. Se ha demostrado que el rechazo activo subclínico puede causar cambios en el injerto similar al rechazo activo con deterioro funcional. La utilidad de una biopsia de protocolo surge debido a la falta de marcadores funcionales que se correlacionen con la patología del injerto. El aumento de creatinina y la proteinuria no son indicadores sensibles de disfunción renal y pueden manifestarse hasta que la patología subyacente sea difusa o avanzada. De esta manera, las biopsias de protocolo pueden detectar el rechazo activo u otras alteraciones antes de la disfunción clínica.

Las biopsias de protocolo no se practican de manera ordinaria, realizándose en menos del 20 por ciento de los centros de trasplante, mientras que otros lo reservan para pacientes de riesgo inmunológico alto. Dicho procedimiento se realiza en momentos determinados postrasplante: 3, 6 y 12 meses postrasplante. En algunos estudios retrospectivos se ha observado el potencial de detección y tratamiento tempranos de rechazo activo subclínico, lo cual conduce a una mejor función del injerto, como prevención de la progresión del rechazo activo y el posterior desarrollo de fibrosis intersticial/ atrofia tubular y glomerulopatía del trasplante.

## **CAPÍTULO I.**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial. Según el Atlas Global de Salud Renal de la Sociedad Internacional de Nefrología en 2023, alrededor de 850 millones de personas, o aproximadamente el 10 por ciento de la población mundial vivían con ERC. <sup>1</sup>El trasplante renal es el tratamiento de reemplazo renal que ofrece mejor calidad y esperanza de vida a los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Sin embargo, en el 2020 la tasa de trasplante renal fue de sólo 3.8 pacientes por 100 personas año a nivel mundial. <sup>2</sup>Lo anterior es debido a la escasez de donantes fallecidos para trasplante renal. Por lo anterior es necesario implementar estrategias para poder extender la supervivencia del injerto y del receptor. Una de las principales causas de pérdida del injerto a largo plazo es el rechazo activo y crónico, sin embargo, dicha patología puede estar presente sin que clínicamente sea evidente, por lo que se requieren herramientas de monitoreo como las biopsias de protocolo para de esta manera ofrecer detección y tratamiento de forma oportuna.

En el Servicio de Trasplante Renal del Centenario Hospital Miguel Hidalgo se realizan en promedio 60 trasplantes renales al año (trasplante donador vivo o fallecido), siendo uno de los centros con más trasplantes renales a nivel nacional. Desde junio del año 2022 se incluyó entre nuestros procedimientos, la realización de biopsias de protocolo a partir de los 3 meses postrasplante, como parte de una estrategia de mejora en el seguimiento de la función del injerto en nuestros pacientes. Hasta el momento no se ha reportado el impacto clínico que genera dicha práctica en nuestro centro, aunque este análisis es viable debido a la disponibilidad de logística y recursos.

En el presente estudio evaluaremos la utilidad de realizar las biopsias de protocolo con especial énfasis en el resultado de rechazo activo subclínico. Además de evaluar la incidencia de dichas alteraciones histológicas, valoraremos a partir de esta información, el riesgo-beneficio de realizar las biopsias de protocolo a todos los receptores de trasplante renal, o reservar dicha práctica para pacientes seleccionados, como, por ejemplo, los pacientes con riesgo inmunológico alto.

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Es útil realizar las biopsias de protocolo en los pacientes con trasplante renal en el Servicio de Trasplante en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo?



## JUSTIFICACIÓN

Debido a que existe un periodo de ventana en el que los marcadores séricos y urinarios no detectan de manera sensible alteraciones estructurales tempranas en el injerto renal, la biopsia de protocolo es una herramienta diagnóstica útil para detectar de forma oportuna alteraciones histológicas compatibles con episodios de rechazo activo u otras afecciones en los diferentes compartimentos del injerto.

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo es un centro de referencia regional para Trasplante Renal, con un alto número de pacientes receptores de trasplante renal. Desde el año de 2022 seguimos un protocolo clínico que integra sistemáticamente las biopsias de protocolo.

En el presente estudio, se pretende demostrar la utilidad clínica de las biopsias de protocolo, con especial énfasis en la evidencia de rechazo activo, comparando las diferentes características clínicas del receptor y el tipo de trasplante. Lo anterior con la intención de tener evidencia de que dicha práctica puede impactar en el pronóstico del injerto y del receptor de trasplante renal.

## MARCO TEÓRICO.

### 1. *Trasplante renal y supervivencia del injerto*

El trasplante renal (TR) es el tratamiento de elección para la enfermedad renal crónica terminal. <sup>3</sup>Esto se debe en gran medida a los importantes beneficios de supervivencia, costo y calidad de vida que ofrece el trasplante de riñón en comparación con el tratamiento de diálisis a largo plazo<sup>4</sup>.

Prolongar la supervivencia a largo plazo del injerto renal constituye uno de los principales desafíos en el trasplante de órganos. Ha habido una mejora en la supervivencia a largo plazo del trasplante de riñón sobre todo durante el primer año postrasplante, seguida de algunas mejoras más allá del primer año. Lo anterior se debe en gran medida a una reducción significativa de las tasas de rechazo activo clínico durante las últimas dos décadas. Esto es hasta cierto punto secundario al uso de potentes combinaciones de agentes inmunosupresores, como ácido micofenólico y tacrolimus. <sup>5</sup> Sin embargo, las reducciones significativas en las tasas de rechazo clínico activo no se han traducido en mejoras sólidas en la supervivencia del injerto a largo plazo.<sup>6</sup>

### 2. *Rechazo activo. Definiciones.*

El rechazo activo se define como un deterioro agudo de la función del trasplante asociado con cambios patológicos específicos en el mismo. Existen dos tipos de rechazo activo: el rechazo mediado por anticuerpos (RMA) y el rechazo mediado por células T (RMCT).<sup>7</sup>

El rechazo mediado por anticuerpos (RMA) es causado por la unión de anticuerpos circulantes a aloantígenos del donante en las células endoteliales del injerto, lo que produce inflamación, daño celular y, en última instancia, disfunción del injerto. Dichos antígenos incluyen más comúnmente antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I y clase II y, en receptores de trasplantes ABO incompatibles, antígenos del grupo sanguíneo ABO. Se diagnóstica mediante los criterios de Banff, con última actualización en 2022, cumpliendo los siguientes 3 criterios:

- a) Evidencia morfológica de lesión tisular aguda, que incluya uno o más de los siguientes:
  - Inflamación microvascular (glomerulitis [g] >0 Δ y/o capilaritis peritubular [ptc] >0), en ausencia de glomerulonefritis recurrente o de novo, aunque en presencia de

RCMT aguda, infiltrado limítrofe o infección, ptc  $\geq 1$  por sí sola no es suficiente y g debe ser  $\geq 1$ .

- Arteritis íntima o transmural (v >0)
  - Microangiopatía trombótica aguda, en ausencia de otra etiología.
  - Lesión tubular aguda, en ausencia de otra etiología
- b) Evidencia de interacción actual/reciente de anticuerpos con el endotelio vascular, incluido al menos uno de los siguientes:
- Tinción lineal de C4d en ptc (C4d2 o C4d3 por inmunofluorescencia en secciones congeladas, o C4d >0 por inmunohistoquímica en secciones de parafina)
  - Inflamación microvascular al menos moderada ([g + ptc]  $\geq 2$ )
  - Aumento de la expresión de transcripciones/clasificadores de genes en el tejido de biopsia fuertemente asociado con RMA.
- c) Evidencia serológica de Anticuerpos Donante Específicos (ADE).
- La positividad de C4d o la expresión de transcripciones validadas de activación endotelial pueden sustituir a ADE.
  - Cada vez se reconoce más que los cambios histológicos de la RMA pueden encontrarse en ausencia de ADE detectable. <sup>7</sup>

El rechazo mediado por anticuerpos clínicamente positivo para ADE se divide en 2 tipos de acuerdo con el tipo de ADE: ADE preexistentes (tipo 1); ADE de novo “ADEdn”, (tipo 2).<sup>7</sup>

El rechazo mediado por células T (RMCT) se refiere a la infiltración linfocítica de los túbulos, el intersticio y, en algunos casos, la íntima arterial. Es causado por células T que reaccionan a antígenos extraños, los más comunes son los antígenos de histocompatibilidad del donante, presentes dentro de los túbulos, el intersticio, los vasos y los glomérulos del aloinjerto. Sin embargo, las células asesinas naturales, los macrófagos y otras células también pueden contribuir al daño tisular. <sup>7</sup>

La gravedad del RCMT se clasifica utilizando la clasificación de Banff de 2022, que evalúa tres características específicas: inflamación intersticial (i), tubulitis (t) y arteritis íntima (v):

IA	Inflamación intersticial significativa (i2 o i3) y focos de tubulitis moderada (t2).
IB	Inflamación intersticial significativa (i2 o i3) y focos de tubulitis grave (t3).
IIA	Arteritis íntima leve a moderada (v1) con o sin inflamación intersticial y tubulitis.

IIB	Arteritis íntima grave que comprende >25% por ciento del área luminal (v2) con o sin inflamación intersticial y tubulitis.
III	Arteritis transmural y/o cambio fibrinoide arterial y necrosis de las células del músculo liso medial con inflamación linfocítica acompañante (v3).

Tabla 1. Severidad de rechazo mediado por células T.

Las alteraciones limítrofes se refieren a focos de tubulitis (t1, t2 o t3) con inflamación intersticial leve (i1), o titulitis leve (t1) con inflamación intersticial moderada a grave (i2 o i3).<sup>7</sup>

El rechazo activo se clasifica en rechazo clínico o rechazo subclínico (RSC). El rechazo clínico se define como la presencia de características histológicas de rechazo activo en la biopsia renal junto con la presencia de disfunción del injerto, definida como un aumento de la creatinina sérica  $\geq 20\%$  (o que satisface los criterios KDIGO-AKI) o el desarrollo de proteinuria ( $>500$  mg/d o  $> 500$  mg/g de creatinina).<sup>8</sup>

El rechazo subclínico (RSC) se refiere a la evidencia histológica de rechazo en una biopsia de protocolo sin del injerto. Sólo puede identificarse en pacientes sometidos a biopsias de protocolo (BP). El concepto surgió por primera vez en la década de 1980, descrito como “crisis latente”. El término RSC fue acuñado más tarde por David Rush y sus colegas en la década de 1990, durante una era en la que los agentes inmunosupresores no eran tan potentes en comparación con los agentes disponibles actualmente <sup>9</sup> Por lo anterior, el RSC se divide en rechazo subclínico mediado por células T (RMCT-SC) y rechazo subclínico mediado por anticuerpos (RMA-SC).<sup>9</sup>

El rechazo crónico se caracteriza por un deterioro lento de la función del injerto asociado con grados variables de proteinuria e hipertensión y es un contribuyente importante a la pérdida tardía del injerto. Por lo general, ocurre después del primer año del trasplante y puede presentarse con o sin inflamación activa. Los tres tipos reconocidos actualmente son RMA activo crónico, RMA inactivo crónico y RMCT activo crónico.<sup>7</sup>

La verdadera incidencia de falla del injerto renal por rechazo activo es aproximadamente 11.8%, 3.9% dentro del primer año y 7.8% después del primer año. La pérdida anual de aloinjertos por rechazo activo es del 2.4%. <sup>10</sup>

La principal causa de pérdida del injerto en el período de seguimiento a largo plazo se debe a la muerte con un injerto funcional, puesto que ocurre en aproximadamente la mitad de los

casos. El rechazo crónico debido a la acumulación de lesiones crónicas irreversibles resultantes de procesos relacionados con el rechazo activo no tratados o con mala respuesta a tratamiento (sobre todo durante el primer año postrasplante), es el responsable del 10 al 20% de la falla tardía del injerto.<sup>11</sup> Otras causas de pérdida de injerto renal son: Toxicidad por inhibidores de la calcineurina (ICN), nefritis por virus BK, y fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA) de etiologías poco claras.<sup>12</sup> Lo más probable es que la causa de IFTA sea de naturaleza inmunológica (por discrepancias mayores o menores de HLA entre el donante y el receptor), lo que lleva a una lesión inmunológica del aloinjerto que resulta en una RMCT o RMA clínica o subclínica. La glomerulonefritis recurrente y de novo como causa de pérdida del aloinjerto se observa en el 5% al 8% de todos los trasplantes.<sup>13</sup>

### *3. Fisiopatología del rechazo subclínico.*

El RMCT-SC es una respuesta aloinmune, muy similar al RMCT clínico activo en el que la presentación de antígenos por parte de las células dendríticas a las células T puede ocurrir a través de tres vías distintas (directa, indirecta y semidirecta). La presentación del antígeno en el contexto de HLA (antígenos leucocitarios humanos) de clase I o clase II conduce a la activación de las células T en presencia de señales coestimuladoras. Esto conduce a una mayor diferenciación en diferentes subtipos de células, incluidas las células reguladoras Th1, Th2, Th17 y T. La activación de las células T conduce a la liberación de citoquinas.<sup>14</sup>

En tanto que en el RMA-SC, los linfocitos B maduran y se convierten en células plasmáticas, con la subsecuente producción de anticuerpos, los cuales al unirse a su epítipo en el endotelio vascular activan la vía clásica del complemento, produciendo depósito de C4d en los capilares peritubulares. Lo anterior provoca inflamación en la microvasculatura (glomerulitis y capilaritis peritubular). Si el daño persiste, evoluciona a daño crónico, caracterizado por IFTA, engrosamiento de la íntima vascular y arterioesclerosis. Secundario a la remodelación en la membrana basal glomerular, esta se duplica (glomerulopatía del trasplante). Una vez que se produce la glomerulopatía del trasplante, la supervivencia cae a 36 y 22% a los 3 y 5 años.<sup>14</sup>

### *4. Epidemiología del rechazo subclínico*

Es difícil comparar la incidencia real de RSC entre centros debido a los diferentes regímenes inmunosupresores y los diferentes factores de riesgo inmunológico del receptor. Además, no todos los centros de trasplantes realizan BP, cuyo momento también varía de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

un centro a otro. Como resultado, se han publicado pocos estudios sobre RSC en las últimas dos décadas.<sup>15</sup>

A finales de la década de 1990, Rush et al. reportó una incidencia de 30% bajo el régimen de inmunosupresión a base de ciclosporina, azatioprina y prednisona.<sup>16</sup> Kurtkoti et al. valoraron pacientes BP al mes y 3 meses postrasplante con inmunosupresión en base a ciclosporina, ácido micofenólico y prednisona. Encontraron que RMCT-SC Banff 1A estuvo presente en el 17.3% de los pacientes al mes y en el 12% a los 3 meses.<sup>17</sup>

Actualmente la prevalencia de RSC con un régimen con micofenolato y tacrolimus varía de 2.6 a 25% durante el primer año.<sup>18</sup> Gloor et al. detectó RMCT-SC en solo el 2.6% de las biopsias del protocolo de 3 meses en una población de bajo riesgo con uso selectivo de terapia de inducción e inmunosupresión triple basada en tacrolimus.<sup>19</sup> Cuando el grupo de Rush et al. realizó un ensayo similar al primero, sin embargo, con inmunosupresión a base de tacrolimus, encontró que la prevalencia general de la histología Banff 1A entre 1 y 6 meses en los pacientes del grupo de biopsia fue solo del 4.9%, con una prevalencia máxima del 9% a los 6 meses y del 6% a los 6 meses en los controles.<sup>20</sup>

Shukia et al, en un análisis multivariado de 25 estudios desde el año 2000 al 2024, reportó una incidencia general agrupada de RSC del 13% en PB realizada en diferentes intervalos de tiempo que variaron desde 1 semana hasta 24 meses. Encontraron además que la incidencia de RSC a los 6 y 12 meses fue mayor que a los 1 y 3 meses. Las posibles razones podrían ser la creciente falta de adherencia a la medicación a medida que pasa el tiempo después del trasplante, la menor frecuencia de control de los niveles de medicación y de la función renal o el creciente agotamiento financiero en los países de ingresos bajos y medios.<sup>21</sup>

Orandi et al, encontró que la prevalencia general de RAM-SC fue de 3.3%, con tasas más altas en trasplantes incompatibles con HLA y ABO.<sup>22</sup> Loupy et al, informó que, entre los pacientes con ADE preformado, a pesar de la inducción agresiva y la eliminación de anticuerpos, se encontró que el 31% tenía RMA-SC en biopsias de protocolo de 3 meses. Además, otro 49% tenía RMA-SC incompleta (inflamación micro circulatoria con tinción c4d negativa).<sup>18</sup> El mismo grupo encontró que en 1001 BP, realizadas 12 meses después del TR, presentaron RMCT-SC en el 13% y RMA-SC en el 14% de los casos.<sup>18</sup>

Lee et al, reportó una tasa de RSC 16.2% a las 2 semanas y 20.8% al año. Los pacientes con RSC a las 2 semanas tuvieron mayor RSC al año comparado con los pacientes con biopsia normal a las 2 semanas (27.7% vs 19.5%).<sup>23</sup> Un análisis del Centro Médico Samsung muestra que, de 2012 a 2019, la tasa RSC entre 1436 receptores de fue del 16.5 % en el BP de 2 semanas y del 32.9 % en el PB de 1 año.<sup>23</sup> Naumnik et al. evaluaron 17 receptores de TR que se realizaron BP al momento del TR, a los 3 y 12 meses postrasplante. Se detectó 17.6% de RSC a los 3 meses postrasplante.<sup>24</sup>

##### *5. Factores de riesgo para rechazo subclínico*

Los factores patogénicos potenciales que conducen al desarrollo tanto de RMCT-SC como de RAM-SC son similares a los del rechazo clínico activo. Se ha descubierto que la falta de coincidencia de HLA (sobre todo DR y DQ) y el estado de donante no emparentado se asocian con un mayor riesgo de RSC.<sup>25</sup> Rush et al. encontró en BP de 3 meses postrasplante, en receptores de injertos de donante fallecido tratados predominantemente con ciclosporina, la prevalencia de RSC con respecto al número de desajuste de HLA-DR fue del 0% al 20%, del 30% al 32% y del 30% al 63% con 0, 1 y 2 desajustes, respectivamente.<sup>16</sup> Choi et al. informaron que la prevalencia de RSC en BP realizadas a los 14 días después del trasplante fue del 2.7%, 15.4% y 20% en 0, 1 y 2 receptores de trasplantes de donantes vivos no compatibles que recibieron principalmente TAC.<sup>25</sup> Leeaphorn et al reportaron RSC en 7% en pacientes con 0 DQ no coincidentes, y 11% en aquellos con 1 o 2 DQ no coincidentes.<sup>26</sup>

El estado de sensibilización del paciente repercute en el riesgo de RSC de forma significativa. Se ha descrito RSC en 3 pacientes con pruebas cruzadas por CDC negativas y pruebas cruzadas positivas para citometría de flujo a los 3 meses postrasplante. Kraus et al. encontraron RSC (Banff 1A o superior) en BP a los 2 meses en el 40% de los pacientes con pruebas cruzadas positivas.<sup>27</sup>

En cuanto al tratamiento de mantenimiento se ha observado que el uso de micofenolato se asocia con un menor riesgo de RMCT-SC, mientras que el uso de ciclosporina se asocia con un mayor riesgo.<sup>25</sup> Por otra parte, esta descrito que la conversión a mTOR, en el caso específico de sirolimus, incrementó la tasa de SCR de 15 a 45% a los 12 meses.<sup>28</sup> Rostaing et al, informaron sobre 153 pacientes que tomaban ciclosporina, micofenolato de sodio y prednisona (descontinuada después de 8 días) que fueron aleatorizados a los 3 meses para cambiar a everolimus o permanecer con ciclosporina hasta los 12 meses. Los pacientes

asignados al azar a everolimus tuvieron una mayor incidencia de rechazos clínicos, RSC y ADEdn<sup>29</sup>

Analizando específicamente el retiro de esteroides. Heilman et al. discontinuó los esteroides al 4º día postrasplante. Encontraron RSC en el 7%, rechazo clínico en 5%, alteraciones limítrofes en 19% y sin inflamación en 67%. Al año, IFTA e IFTA + inflamación (IFTA + i) fueron más prevalentes en los pacientes con RSC.<sup>30</sup>

Gatault et al. compararon un grupo con tacrolimus dosis estándar (6.0 ng/ml a los 12 meses) versus 50% de reducción de este (con niveles de 4 ng/ml a los 12 meses). También se discontinuó la prednisona a las 10 semanas. La tasa de rechazos clínicos, RSC e inflamación límite en la BP a los 12 meses fue más frecuente en el grupo de tacrolimus reducido.<sup>31</sup>

Otras variables, como la edad, el sexo, la raza afroamericana o la falta de uso de un agente de inducción de anticuerpos, no necesariamente se han asociado con un mayor riesgo de RSC.<sup>32</sup> Las variables de confusión e interactivas, como el tiempo de isquemia fría y la fusión retardada del injerto, pueden contribuir a la aparición de RSC.<sup>33</sup>

El diagnóstico y tratamiento tempranos del RMA-SC basado en la prueba de ADE puede dar como resultado mejores resultados. Filippone et al revisaron la literatura sobre el RMA-SC asociado con ADE. El RMA-SC ocurre en hasta el 40% de los pacientes trasplantados con ADE preexistente que se someten a BP dentro del primer año después del TR y el RMA-SC ocurre en 40% de los pacientes con ADEdn. El RMA-SC puede predecir peor función renal y pérdida del injerto, independientemente del tipo de ADE.<sup>8</sup>

#### *6. Rechazo subclínico y su impacto a largo plazo en la función del injerto*

Loupy et al, concluyeron que RAM-SC parece estar asociada con una peor supervivencia comparada con RMCT-SC y los pacientes sin rechazo, 56%, 88% y 90% respectivamente. El RMA-SC se asoció 3.5 veces con pérdida del injerto, disminución de TFGe y proteinuria. Con respecto a los pacientes con RMCT-SC, los pacientes que desarrollaron ADE y glomerulopatía del injerto tuvieron un peor pronóstico. Los pacientes que tuvieron RSC al año proporcionalmente tuvieron más RMCT clínica antes de 1 año, así como en el seguimiento a largo plazo.<sup>18</sup>

Orandi et al, reportó que la RAM-SC se asoció de forma independiente con un riesgo 2.15 veces mayor de pérdida del injerto.<sup>22</sup> Lee et al. describieron que los pacientes diagnosticados con RSC a las 2 semanas tuvieron una tasa más alta de SCR al año que los pacientes con BP normal a las 2 semanas.<sup>23</sup>

El RSC se asocia con rechazo crónico mediado por anticuerpos en un 52.3% e IFTA posterior en un 28.6%. Por lo tanto, la detección temprana y el tratamiento de la RSC podrían reducir la progresión de la RAM crónica y mejorar la supervivencia del injerto.<sup>34-37</sup>

D'Ardenne et al. realizó BP secuenciales en varios momentos durante el primer año después del trasplante. El desarrollo de IFTA y fracaso del injerto fue precedido por infiltrados intersticiales difusos incluso en aquellos pacientes sin características clínicas de rechazo.<sup>38</sup>

#### *7. Efecto del tratamiento del rechazo subclínico*

La base para tratar el RSC es la preocupación de que la RSC no diagnosticada y no tratada pueda progresar hacia un rechazo clínico activo y/o causar una lesión inmunológica persistente que a su vez conducirá a IFTA progresiva, disfunción renal y malos resultados del injerto a largo plazo.<sup>32</sup>

El RMCT-SC, puede variar desde Banff IA/IB. Banff IIA o grados superiores, sin embargo, estos últimos son relativamente raros en RMCT-SC debido a que son lo suficientemente graves como para provocar un cambio en la función renal. Como consecuencia de esto, la base del tratamiento en el RMCT-SC son los esteroides. El uso de timoglobulina se reserva a casos raros y graves de RMCT-SC que implican arteritis o tubulitis severa (t3). En el caso de RAM-SC se puede ofrecer tratamiento compuesto por la combinación de plasmaféresis, inmunoglobulina humana y rituximab.<sup>32</sup>

En el metaanálisis citado previamente, el RSC tratado tuvo menos episodios de rechazo clínico comparado con el grupo al que no se le ofreció tratamiento.<sup>21</sup>

Rush et al. bajo el régimen de inmunosupresión con ciclosporina, azatioprina y prednisona compararon a un grupo en donde se realizó BP a los 1,2, 3, 6 y 12 meses postrasplante ofreciendo tratamiento al RSC según los hallazgos de la biopsia. Por otro lado, al brazo de control se le realizaron biopsias a los 6 y 12 meses y no fueron tratados por RSC. El primer

grupo tenía una función renal mucho mejor a los 2 años en comparación con el grupo de control, con menos cambios de cronicidad a los 6 meses.<sup>16</sup>

Nankivell et al. siguieron a un grupo de receptores de trasplante de riñón y páncreas, durante un período de 10 años sin tratamiento. Los pacientes con RSC persistente tuvieron una TFG más baja al final de 2 años.<sup>39</sup>

Kurtkoti et al. valoraron pacientes con inmunosupresión en base a ciclosporina, ácido micofenólico y prednisona. Evaluaron BP al mes y a los 3 meses postrasplante ofreciendo tratamiento en caso de RSC y los compararon con grupo control con biopsias por indicación. Descubrieron que los niveles de creatinina sérica a los 6 meses y 1 año eran más bajos en el grupo de BP en comparación con el grupo de control.<sup>17</sup>

Loupy et al, se comparó la supervivencia del aloinjerto a largo plazo de pacientes con RMCT-SC y RMA-SC con pacientes que tuvieron BP normales al año. En este estudio, la supervivencia del aloinjerto a los 8 años para RMCT-SC tratada fue equivalente a la del grupo con biopsias normales. A los pacientes con RAM-SC a los 3 meses a los que no se administró ningún tratamiento, su biopsia del protocolo de 1 año mostró una mayor glomerulopatía del trasplante e IFTA, con la correspondiente disminución de la Tasa de Filtración Glomerular estimada (TFGe).<sup>18</sup>

Orandi et al, reportó que los pacientes con RAM-SC no tratados tuvieron diferencias en la pérdida del injerto en comparación con los controles emparejados (HR 3.34), independientemente si fue un trasplante renal HLA o ABO incompatible.<sup>22</sup>

Lee et al, analizaron las características histológicas de 624 receptores de TR, encontrando que los pacientes que recibieron tratamiento para el RSC mediante una BP a las 2 semanas después del TR puede contribuir al mantenimiento de la función del injerto y mejorar los cambios histológicos 1 año después del TR.<sup>23</sup>

Kraus et al. mostró que en pacientes que se sometieron a trasplantes cruzados positivos después de la desensibilización, las biopsias de protocolo a los 1, 3 y 6 meses mostraron RSC en al menos el 20% de los receptores en cada punto de tiempo. Estos episodios subclínicos se trataron y, al cabo de 1 año, no hubo diferencias en la TFGe promedio entre aquellos con y sin antecedentes de RAM-SC.<sup>27</sup>

Gloor et al. demostró que las BP expusieron un RAM-SC en casi un tercio de los pacientes desensibilizados con pruebas cruzadas positivas, y que el tratamiento evitó las secuelas patológicas y funcionales en la histología de 3 meses y 1 año.<sup>19</sup> Setoguchi et al. reportó resultados similares en trasplantes de grupo sanguíneo incompatible ABO con RSC.<sup>40</sup>

Okada et al. valoró a tres grupos de pacientes: BP sin rechazo, RMA clínico y RMA-SC. A los pacientes con datos de RMA se ofreció tratamiento basado en rituximab y plasmaféresis. La supervivencia a 60 meses fue de 94.2, 43.3 y 100% en cada grupo.<sup>41</sup>

Naumnik et al. evaluaron 17 receptores de TR que se realizaron BP al momento del TR, a los 3 y 12 meses postrasplante. La intervención terapéutica temprana tuvo efectos beneficiosos en un seguimiento de 4 años<sup>24</sup>.

#### *8. Otros hallazgos y su relevancia clínica.*

Las alteraciones limítrofes son la categoría de inflamación de Banff más común en la era moderna, tanto en muestras de biopsia clínicamente indicadas como de protocolo.<sup>42</sup> Se detectan en el 10 al 15% de las BP durante el primer año postrasplante. La tubulitis y la inflamación intersticial, incluidos los cambios limítrofes subclínicos, promueven la aparición posterior de ADE de novo, aumentan el riesgo de inflamación persistente, aunado a un mayor grado de fibrosis intersticial y glomerulopatía del trasplante en la biopsia del protocolo de 1 año. Mehta et al. realizaron BP a los 3 y 12 meses, en un esquema de retiro de esteroide a los 7 días. Aquellos pacientes con inflamación desarrollaron más rechazos clínicos y más IFTA a los 12 meses. Además, los ADEdn a los 12 meses, la función renal disminuida y las pérdidas del injerto a los 24 meses fueron más comunes en los pacientes con inflamación a los 3 meses.<sup>43</sup>

Nankivell et al. encontraron que las alteraciones limítrofes se asociaron con necrosis tubular aguda y atrofia tubular, lesión tubular progresiva con fibrosis (45.3 % al año) y aumento del rechazo activo posterior (39.4 %), fallo del aloinjerto y mortalidad del paciente. La inflamación persistió en el 28% y progresó a rechazo activo en el 32.6%, sin embargo, se resolvió en el 61.6% de los casos no tratados.<sup>44</sup>

Seifert et al. realizaron BP a los 6 meses postrasplante. Encontraron que la inflamación subclínica temprana (cambios limítrofes subclínicos, RMCT o lesión microvascular), presentada en el 31% de las BP, se relacionó con un riesgo casi 3 veces mayor con rechazo activo y falla del injerto. Cieslik et al. valoró 61 receptores de TR con BP a los 12 meses

postrasplante. En el grupo con lesiones inflamatorias leves, la función renal fue estable durante el seguimiento de 5 años.<sup>45</sup>

Nankivell et al, también describió en BP realizadas a los 3 meses postrasplante, cambios dependientes del tiempo a nivel del compartimento tubulointersticial, describiendo el término i-IFTA, en donde las áreas cicatrizadas y atróficas estaban infiltradas por células mononucleares. García et al. analizó BP realizadas a las 6 semanas, en 18% de las biopsias tuvieron i-IFTA. Al año los factores de riesgo para el desarrollo de ADEdn fueron: desajustes en el HLA -DR, presencia de inflamación o i-IFTA en la BP a las 6 semanas, con un OR 4.09; IC del 95%, 1.67-10.0.<sup>46</sup>

La capilaritis peritubular difusa detectada en las primeras biopsias del protocolo se asocia con una TFGe posterior más baja. Además, la puntuación de cronicidad en el protocolo de biopsia de 1 año, se correlaciona con el fracaso subsiguiente del injerto a los 3 años. Los datos de las biopsias de protocolo en serie realizadas en la Clínica Mayo muestran que los receptores con fibrosis en combinación con inflamación en las biopsias de 1 año tuvieron una menor supervivencia del injerto a los 5 años en comparación con aquellos con fibrosis sola.<sup>47</sup>

#### *9. Biopsias de protocolo. Definición, tiempo y frecuencia de realización.*

El diagnóstico histológico es la modalidad más eficaz para la evaluación del injerto. Las biopsias de protocolo (BP), o también llamadas biopsias de vigilancia, son biopsias realizadas en momentos determinados tras el trasplante renal independientemente de la función del injerto. El objetivo principal de las BP durante el primer año posterior al trasplante es la detección y el tratamiento temprano del rechazo subclínico, en un punto en el que son susceptibles de tratamiento, antes de que se produzca daño crónico irreversible en el injerto<sup>39,48</sup>. Por lo anterior una estrategia que muchas instituciones han adoptado es la biopsia de protocolo con seguimiento de los receptores de trasplante.

Según la encuesta UNOS (United Network for Organ Sharing) de 88 centros de trasplante en Estados Unidos de América, en el año 2017, 38% de los centros informaron haber realizado biopsias de protocolo (17% en todos los casos y 21% en casos seleccionados). Los puntos de tiempo más comunes para realizar biopsias de protocolo fueron 3 y 12 meses (72% cada uno), 6 meses (44%), 1 mes (31%) y 24 meses (25%). Dos centros informaron haberlos realizado a los 60 meses después del trasplante.<sup>49</sup> Un metaanálisis reportó que,

de 25 estudios analizados, las BP se realizaron al año en 44.84%, seguido de los 3 meses 17.56%, 6 meses 15.12%, 1 mes 15.04%, 1 semana 5.91% y 24 meses 1.51% después del trasplante renal.<sup>21</sup>

No hay consenso sobre el momento óptimo de las biopsias de protocolo durante el primer año posterior al trasplante. Muchos programas ahora esperan hasta 3-6 meses después del trasplante para realizar la primera biopsia de protocolo. Para entonces, es probable que la disminución de la protección de la inducción vuelva a aumentar la prevalencia del rechazo subclínico. Además, no se puede excluir por completo la posibilidad de que la inflamación tubulointersticial observada con la RSC durante los primeros 3 meses (en especial durante las primeras 6 semanas) puedan estar relacionados con una lesión por isquemia-reperusión.<sup>9</sup>

Los puntos temporales pueden verse afectados por la situación clínica individual del paciente, incluido el estado de riesgo inmunológico inicial del receptor, la terapia inmunosupresora de mantenimiento y de inducción.<sup>15</sup> Por ejemplo, aquellos que reciben anticuerpos que bloquean el receptor de IL-2 (Basiximab), como tratamiento de inducción, probablemente deberían someterse a una biopsia al mes, y aquellos que reciben anticuerpos anti-timocitos (Timoglobulina), deben someterse a una biopsia a los 3 meses después del trasplante. Los receptores de alto riesgo inmunológico, como aquellos que experimentan función retardada del injerto o aquellos con panel reactivo de anticuerpos elevado, deben someterse a una biopsia alrededor de 1 mes, posteriormente se debe realizar una BP de seguimiento a los 6 o 12 meses después del trasplante.<sup>9</sup>

Las BP más tempranas se asocian con una mayor probabilidad de detectar respuestas aloinmunes subclínicas (que generalmente se desarrollan dentro de los primeros tres meses del trasplante), mientras que las biopsias de 1 año ofrecen una mayor probabilidad de detectar patologías del injerto como la infección por virus BK, la recurrencia de la enfermedad subyacente, lesiones resultantes de la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina o signos de inflamación crónica, esta última con valor pronóstico en el injerto.<sup>50,51</sup> Hay que considerar que la BP más allá de 1 año tiene un bajo rendimiento de enfermedad reversible.<sup>52</sup>

Algunos centros de trasplante realizan las biopsias 0 o 1 hora inmediatamente después del trasplante renal, con el objetivo evaluar el estado basal del injerto renal del donante, en vías de ofrecer un pronóstico tanto para el receptor como el donante.<sup>50</sup>

## 10. Biopsias de protocolo. ¿Por qué hacerla?

El aumento de creatinina y la proteinuria no son indicadores sensibles de disfunción renal y pueden no manifestarse hasta que la patología subyacente sea difusa o avanzada. Aunque entidades como rechazo hiperagudo/rechazo activo temprano y glomeruloesclerosis segmentaria focal recurrente se desarrollan en el transcurso de horas o días y se vuelven clínicamente evidentes rápidamente, otras causas de disfunción del injerto se desarrollan durante un período más prolongado con una fase subclínica que elude el control de laboratorio de rutina.<sup>9</sup> En la actualidad, no disponemos de marcadores celulares, inmunológicos, químicos o genómicos que sean fiables, económicos y reproducibles y que puedan correlacionarse con la RSC para poder eliminar la necesidad de una biopsia.<sup>9</sup> Esto cobra relevancia puesto que, una lesión inflamatoria persistente y no reconocida, secundaria a un proceso de rechazo de bajo grado, puede provocar fibrosis a largo plazo del injerto y disfunción crónica en ausencia de episodios de rechazo clínico manifiesto.<sup>15</sup>

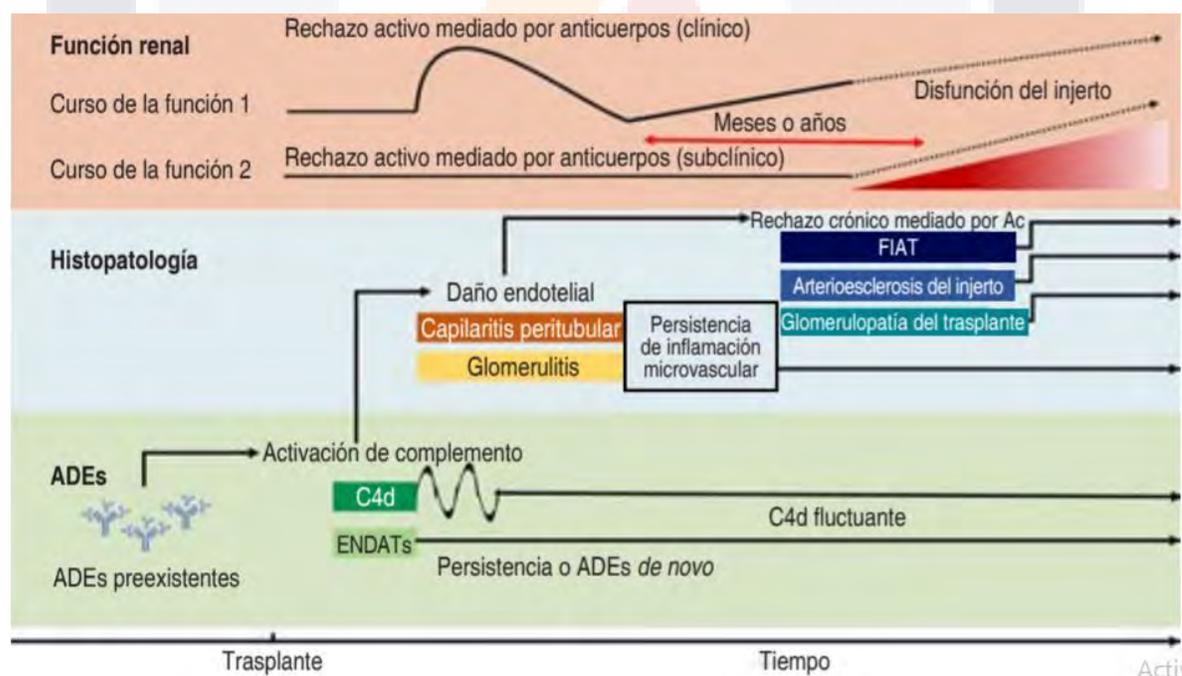


Figura 1. Fisiopatología e historia natural del daño mediado por anticuerpos en el rechazo. Tomado de Velázquez R.<sup>53</sup>

Tras la introducción de potentes inmunosupresores en la década de 1990 y la consiguiente caída de las tasas de incidencia de RMCT, muchos investigadores llegaron a creer que las

BP no estaban justificadas, ya que no proporcionaban información que pudiera llevar a una modificación del tratamiento terapéutico. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que la disfunción del riñón trasplantado está causada principalmente por RMA y está asociada con ADEdn.<sup>54</sup> Además existe la opinión predominante de que las biopsias de protocolo no son necesarias en pacientes con bajo riesgo inmunológico, destacando la necesidad de una evaluación individualizada de realizar la BP.<sup>55</sup>

Lee et al. Realizó un estudio de 854 pacientes, en los que 504 pacientes se sometieron a PB y 350 no, dividiéndose el primer grupo en BP simple (2 semanas postrasplante) y BP doble (2 semanas y 1 año postrasplante). El grupo con PB tuvo mejor tendencia en la función del injerto. En el análisis multivariado de Cox, el grupo de doble PB tuvo ventajas en la supervivencia del injerto, la progresión de la ERC y la ERC de nueva aparición.<sup>23</sup>

Chien et al. compararon las BP en 68 receptores de TR. El RSC fue identificado en 13 biopsias y 11 casos detectaron alteraciones limítrofes. Los compararon con los resultados de biopsias de 122 receptores estables dos años después del trasplante. Durante el período de seguimiento de 5 años, la supervivencia del injerto fue mejor en el grupo BP ( $p = 0.01$ ). Un total de 4 y 17 pacientes en los grupos PB y sin BP, respectivamente, tuvieron eventos de rechazo comprobados mediante biopsia de indicación. La función renal se conservó mejor en el grupo PB que en el grupo sin BP ( $P = 0.01$ ) para los pacientes con eventos de rechazo. Sin embargo, el beneficio de supervivencia desapareció tras un período de seguimiento más largo (12 años,  $P = 0.2886$ ).<sup>56</sup>

Terrec et al, encontraron que los pacientes que se habían sometido a una BP a los 3 meses postrasplante, las tasas de supervivencia del injerto a 5 años fueron mejores independientemente de las tasas de supervivencia del paciente ( $p < 0.001$ ), en comparación con los pacientes que no se habían sometido a una BP. Los receptores con una puntuación IFTA de 3 y/o lesiones cv2 y cv3 se asociaron a peores tasas de supervivencia del injerto a 5 años.<sup>57</sup>

Quintana et al, analizaron los resultados de BP al 4º y 6º mes y al primer año postrasplante. La BP provocó un cambio en la actitud terapéutica en 45 casos (33%) del total de biopsias, siendo el cambio más frecuente la administración de bolos de metilprednisolona (12.6%) y el cambio a iMTOR (inhibidor de la diana mamífera de la rapamicina) (8.9%).<sup>58</sup>

Zachariah et al evaluaron los resultados a los 5 años de 261 BP realizados a los 3-9 meses (temprana) y posteriormente 12-24 meses (tardía) después del TR. La tasa de filtración glomerular a los 12 meses se relacionó con la TFGe a los tres meses, la edad del donante, la función retardada del injerto y los hallazgos en la BP. Los cambios en el TFGe a lo largo del tiempo se asociaron con IFTA en biopsias tempranas y RSC más lesiones limítrofes en biopsias tardías. Las BP tempranas permitieron predecir el TFGe a los 12 meses, mientras que las biopsias tardías, la función del injerto a lo largo del tiempo. La presencia de lesiones limítrofes en la biopsia protocolaria fue predictiva de la función del injerto a largo plazo.<sup>59</sup>

Las biopsias de protocolo también se pueden utilizar para evaluar el estado basal de los injertos renales de donantes y para detectar tempranamente la nefropatía por virus BK, la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina, IFTA, recurrencia de la enfermedad primaria (nefropatía por inmunoglobulina A, glomeruloesclerosis focal y segmentaria y nefropatía diabética), entre otras patologías. PB es uno de los métodos más eficaces para dilucidar la patogénesis de la glomerulonefritis recurrente.<sup>60</sup>

#### *11. Biopsias de protocolo. Cuestiones técnicas.*

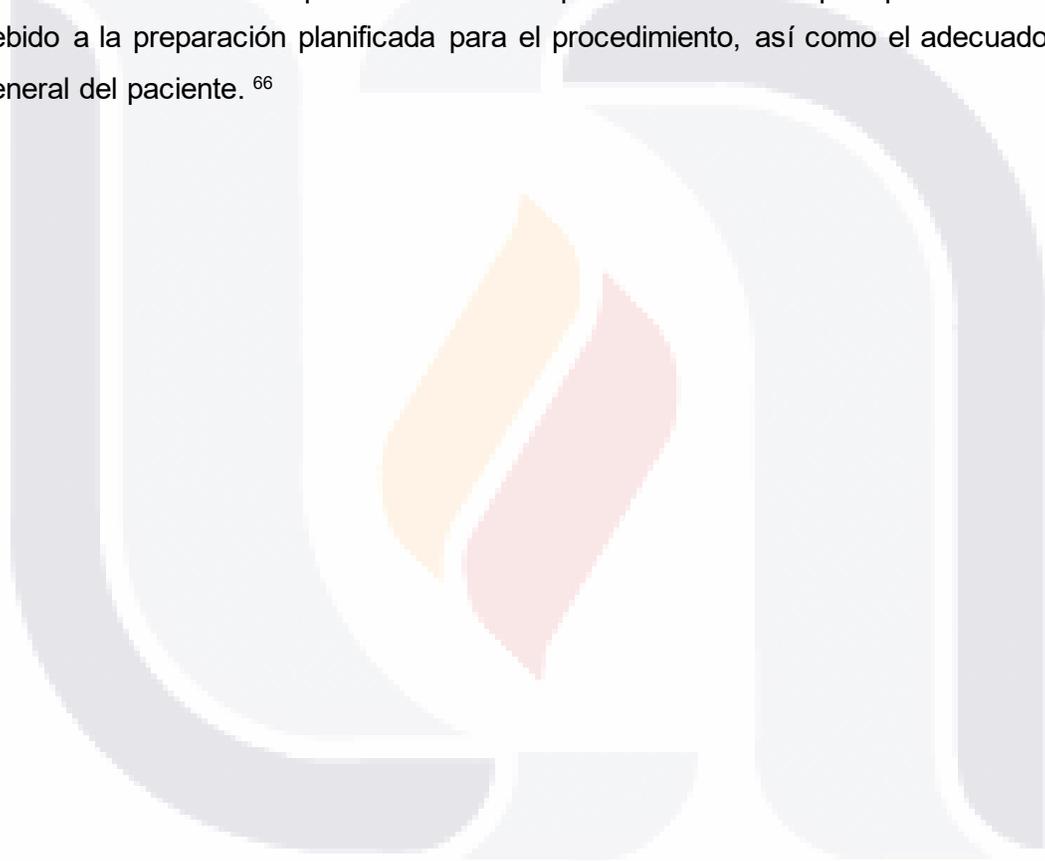
Las biopsias de protocolo se realizan con las mismas técnicas que las biopsias por indicación. Las biopsias por indicación son biopsias realizadas en el contexto de alguna evidencia de disfunción del aloinjerto, como creatinina sérica elevada, oliguria o proteinuria.

<sup>61</sup> Ambos tipos de biopsia se realiza bajo técnica estéril, guiado con ecografía en tiempo real para evaluar con precisión la topografía del injerto. En ambas se aplican las contraindicaciones habituales, como coagulopatía e hipertensión no controlada. Dada su naturaleza menos urgente, los centros de trasplante suelen aplicar un estándar de seguridad más estricto en las biopsias de protocolo.<sup>62</sup>

Se tiene que considerar que las BP son un procedimiento invasivo, costoso, y requieren experiencia técnica.<sup>9,63</sup> Las complicaciones de las BP radican del 0.4 al 1%. Las complicaciones más comunes son hematuria, hematoma perirrenal, fístula arteriovenosa, pérdida de parénquima, daño a otros órganos, infección, hipertensión mediada por renina y pérdida del aloinjerto. En Samsung Medical Center se reportó que, en un periodo comprendido entre 2012 a 2019, la tasa de complicaciones mayores (en donde se requiere intervención o manejo en unidad de cuidados intensivos) fue del 0.45% a las 2 semanas y del 0.18% al año después del trasplante en 1438 receptores de TR.<sup>23,64</sup> En un estudio de

un solo centro, se encontró que las BP y las biopsias por indicación tenían incidencias similares de complicaciones.<sup>65</sup>

Aquellos que reciben anticoagulación (warfarina y agentes antiplaquetarios), aquellos con riñones intraabdominales, riñones pediátricos en bloque y receptores obesos, pueden plantear riesgos adicionales y mayores tasas de complicaciones. Aunque los receptores que se someten a BP probablemente tengan un mayor riesgo acumulativo debido a la mayor cantidad general de biopsias, la bibliografía refiere que la BP se asocia con un riesgo hasta 10 veces menor de complicaciones en comparación con la biopsia por indicación, esto debido a la preparación planificada para el procedimiento, así como el adecuado estado general del paciente.<sup>66</sup>



## HIPÓTESIS DEL TRABAJO

- Hi  
La presencia de rechazo activo subclínico en la biopsia renal de protocolo está relacionada con el riesgo inmunológico del receptor de trasplante renal.
- H0.  
La presencia de rechazo activo subclínico en la biopsia renal de protocolo está relacionada con el riesgo inmunológico del receptor de trasplante renal.

## OBJETIVOS:

### OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad de la biopsia de protocolo en los receptores de trasplante renal en el Servicio de Trasplante del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir los diagnósticos histológicos en las biopsias de protocolo realizados posterior a los 3 meses postrasplante en nuestro centro.
- Determinar la incidencia de rechazo activo subclínico en los receptores de trasplante renal en las biopsias de protocolo.
- Examinar la relación entre el rechazo activo subclínico y factores como tipo de trasplante renal, riesgo inmunológico, tipo de trasplante renal, terapia de inducción, número de trasplante renal, además de nivel sérico de creatinina y tacrolimus previo a toma de biopsia de protocolo.
- Definir las características demográficas de la población de los pacientes con trasplante renal en las biopsias de protocolo.

## CAPÍTULO II

### TIPO DE ESTUDIO

- Aplicativo.
- Cuantitativo.
- Relacional.

### DISEÑO METODOLÓGICO

- Método no experimental.
- Retrolectivo.
- Transversal.
- Ambispectivo.

### LÍMITES DE ESPACIO Y TIEMPO

- Servicio de Trasplante, del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
- Agosto 2022 a octubre de 2024.

### POBLACIÓN

- Criterios de inclusión:
  - Receptor de trasplante renal (donador vivo o fallecido)
  - Sexo indistinto.
  - Edad mayor a 18 años.
  - Que se haya realizado biopsia de protocolo de injerto renal a los 3 meses del trasplante renal dentro del periodo establecido.
- Criterios de exclusión:
  - Haberse realizado biopsia por indicación durante los primeros 3 meses posterior a trasplante.
- De eliminación:
  - Expedientes incompletos.

### MUESTRA (TIPO Y TAMAÑO)

- Fórmula de determinación de la muestra para población finita.

- $$n = \frac{z^2 N p q}{Z^2 p q + (N-1) e^2}$$

- N= Tamaño de la población
  - 115 pacientes receptores de Trasplante Renal que no se realizaron biopsias por indicación, comprendido del periodo de Marzo de 2022 a Junio 2024.
- z= Nivel de confianza de 95% que equivale a una Z de 1.96.
- e= Error máximo tolerable de 5% o su equivalente en proporción 0.05.
- p= Proporción de éxito 25%= 0.25
- q= 1-p. 1-0.25=0.75.
  - n= 82
- Muestreo probabilístico
  - Muestreo aleatorio simple.

**VARIABLES**

Variable	Definición conceptual. Dimensiones.	Tipo de variable	Definición operacional. Indicadores.
<b>DEPENDIENTE</b>			
<b>Presencia de rechazo activo subclínico</b>	Diagnóstico histológico de rechazo activo subclínico, cumpliendo los criterios establecidos por la Clasificación de Banff de 2022	Categorica Nominal	0. Sin rechazo activo subclínico. 1. Con rechazo activo subclínico.
<b>INDEPENDIENTE</b>			
<b>Sexo</b>	Se refiere a las características biológicas, anatómicas, fisiológicas y	Categorica Dicotómica	0. Masculino 1. Femenino

	cromosómicas de la especie humana, (características sexuales primarias y secundarias).		
<b>Edad</b>	Años cumplidos al momento de la biopsia de protocolo.	Numérica Discreta	Años
<b>Tipo de Trasplante Renal</b>	<p>Origen de la donación del injerto renal.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Donante vivo: Persona sana que dona de forma altruista.</li> <li>• Donante cadavérico: Injerto obtenido de donante con muerte cerebral.</li> </ul>	Categórica Dicotómica	<p>0. Donador vivo</p> <p>1. Donador fallecido</p>
<b>Número de Trasplante Renal</b>	Cantidad de veces que una persona ha recibido un trasplante de riñón.	Categórica Nominal	<p>0. Primer trasplante</p> <p>1. Segundo trasplante</p> <p>2. Tercer trasplante</p>
<b>Riesgo inmunológico</b>	Evidencia de exposición previa	Categórica Dicotómica	<p>0. Alto</p> <p>1. Bajo</p>

	<p>a los antígenos HLA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto: Presencia de anticuerpos anti-HLA mediante PRA SA (con o sin ADE).</li> <li>• Bajo. Sin presencia de anticuerpos anti-HLA mediante PRA SA (con o sin ADE).</li> </ul>		
<b>Creatinina sérica basal</b>	Cifra de creatinina sérica previa a la toma de biopsia de protocolo.	Numérica Continua	mg/dl.
<b>Tipo de inducción</b>	Terapia inmunosupresora que se administra en el momento del trasplante renal para reducir el riesgo de rechazo del injerto.	Categórica Dicotómica	0. Basiliximab 1. Timoglobulina
<b>Nivel de tacrolimus sérico</b>	Nivel de tacrolimus sérico previo a toma de biopsia de protocolo.	Numérica Continua.	ng/ml

Tabla 2. Descripción de variables.

## **INSTRUMENTO**

Reporte histopatológico de biopsia injerto renal percutánea, valorado por Servicio de Nefropatología según los criterios de Banff 2022.

Anexo A.

## **PROCEDIMIENTOS**

Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de 59 pacientes con trasplante renal en seguimiento por el Servicio de Trasplante del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, todos con biopsia de protocolo del injerto renal entre agosto de 2022 y octubre de 2024.

Se incluyeron pacientes de riesgo inmunológico tanto alto como bajo, y que presentaban primer, segundo o tercer trasplante renal. Los pacientes recibieron en el momento del trasplante manejo de inducción con Timoglobulina (dosis total de 4 a 5 mg/kg) para pacientes de alto riesgo inmunológico y con Basiliximab (dosis de 40 mg) para los de bajo riesgo. Todos los pacientes recibieron regímenes de terapia inmunosupresora triple que consistían en tacrolimus, ácido micofenólico y prednisona. Se midieron los niveles séricos de tacrolimus de forma periódica, según la frecuencia de seguimiento y con objetivos ajustados al tiempo postrasplante: entre 8 y 12 ng/ml de 0 a 3 meses; 6 a 10 ng/ml de 3 a 6 meses; y 5 a 8 ng/ml después de los 6 meses.

Durante el seguimiento, se realizaron biopsias de protocolo del injerto renal a partir de los tres meses postrasplante, mediante procedimiento percutáneo asistido con ultrasonido en tiempo real y aguja desechable "BARD" de 16 o 18 G. Las muestras obtenidas fueron evaluadas por el Servicio de Nefropatología de nuestra Institución mediante microscopía de luz e inmunofluorescencia, y se emplearon las tinciones de hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff, tricrómica de Masson y de plata de Jones. Cada biopsia fue interpretada de acuerdo con la Clasificación de Banff 2022.

El seguimiento en consulta externa del Servicio de Trasplante continuó conforme a los intervalos establecidos según el tiempo postrasplante y el diagnóstico histopatológico de la biopsia de protocolo. Ante la presencia de rechazo activo subclínico, se ofreció el tratamiento adecuado según el tipo de rechazo en curso y se ajustó la inmunosupresión de mantenimiento en caso de ser necesario.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó estadística descriptiva para las variables numéricas expresándose como media y desviación estándar. Las variables categóricas son representadas como porcentajes.

La selección de la prueba estadística conforme al objetivo y el tipo de variable se realizó de la siguiente manera:

- Las diferencias entre las variables numéricas se analizaron con prueba de T de Student no pareada o prueba de T independiente.
- Para evaluar las diferencias entre las variables categóricas dicotómicas entre los distintos grupos se utilizó el análisis univariado con prueba exacta de Fisher.
- Además, se realizó un análisis multivariado con regresión logística múltiple.

Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significativo. Se utilizó el programa estadístico para la captura y análisis de datos fue Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 29.

## **RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y ECONÓMICOS**

Recursos Materiales: Expediente clínico en físico y electrónico.

Recursos Humanos: Médico Especialista en Nefrología y Médico Residente de Nefrología responsables del proyecto de Investigación.

Recursos Financieros:

Aguja de biopsia renal marca BARD. Valor aproximado de \$820.00 MXN. Pago realizado por paciente.

Estudio histopatológico de biopsia renal con inmunofluorescencia. Valor aproximado de \$3500.00 MXN. Pago realizado por paciente en caso de no contar con apoyo económico avalado por el Servicio de Trabajo Social.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Se describe en Anexo B.

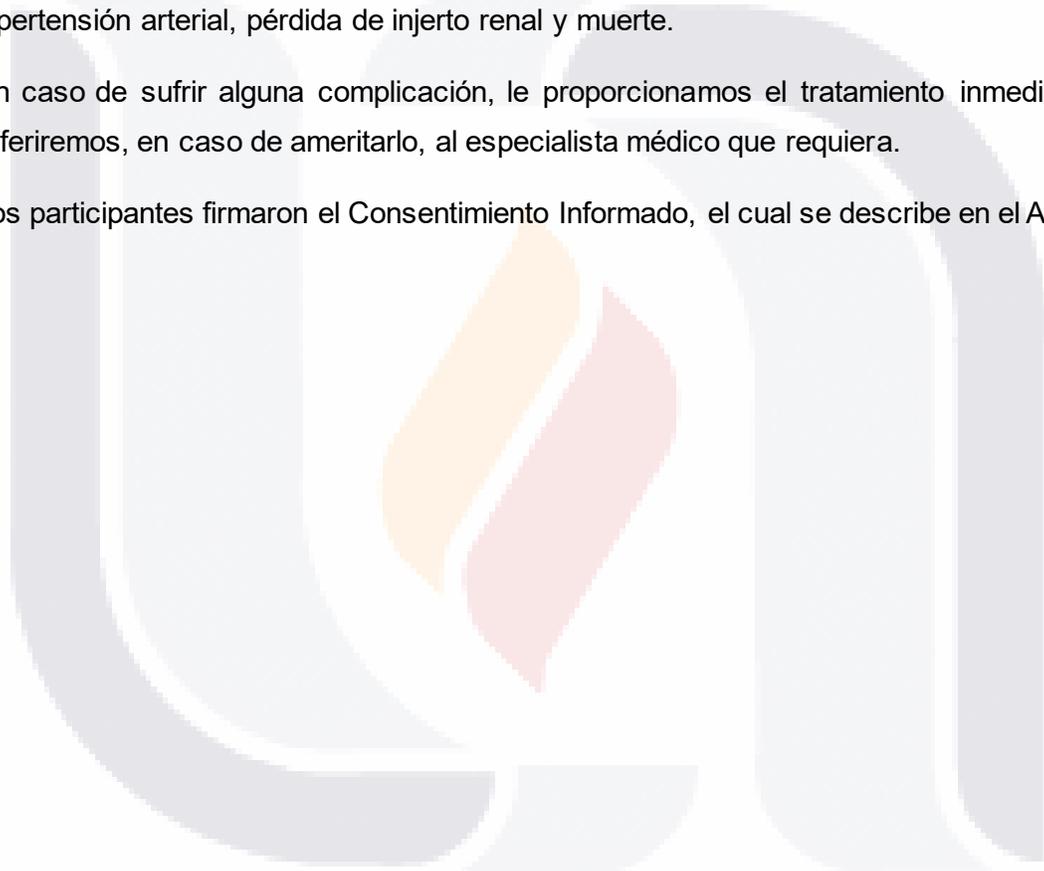
**CONSIDERACIONES ÉTICO Y LEGALES.**

La presente investigación se basó en los lineamientos establecidos por el Reglamento De La Ley General De Salud en Materia de Investigación, con última reforma publicada el 02 de abril de 2014. Además, se cumplieron los principios establecidos por la declaración de Declaración de Helsinki.

Los riesgos probables de realizar la biopsia renal de protocolo del injerto renal de son: Hemorragia, hematuria, fístula arteriovenosa, infección, daño a órganos adyacentes, hipertensión arterial, pérdida de injerto renal y muerte.

En caso de sufrir alguna complicación, le proporcionamos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera.

Los participantes firmaron el Consentimiento Informado, el cual se describe en el Anexo B.



## CAPÍTULO III.

### RESULTADOS

Se incluyeron 59 pacientes receptores de trasplante renal con biopsia de protocolo realizada posterior a los 3 meses del trasplante renal del Servicio de Trasplante, del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, desde agosto de 2022 a octubre de 2024. Las biopsias de protocolo se realizaron entre los 3 a 8 meses postrasplante. El promedio desde el trasplante renal a la toma de biopsia de protocolo fue de 4 meses. A cada receptor se le realizó una biopsia de protocolo.

#### *Características basales:*

La edad promedio fue de  $33 \pm 9.29$  años. 37 (62.7%) de los pacientes eran hombres y 22 (37.3%) eran mujeres. La creatinina sérica basal promedio en el momento de la biopsia de protocolo fue de  $1.185 \pm 0.42$  mg/dl.

#### *Características con respecto al trasplante renal:*

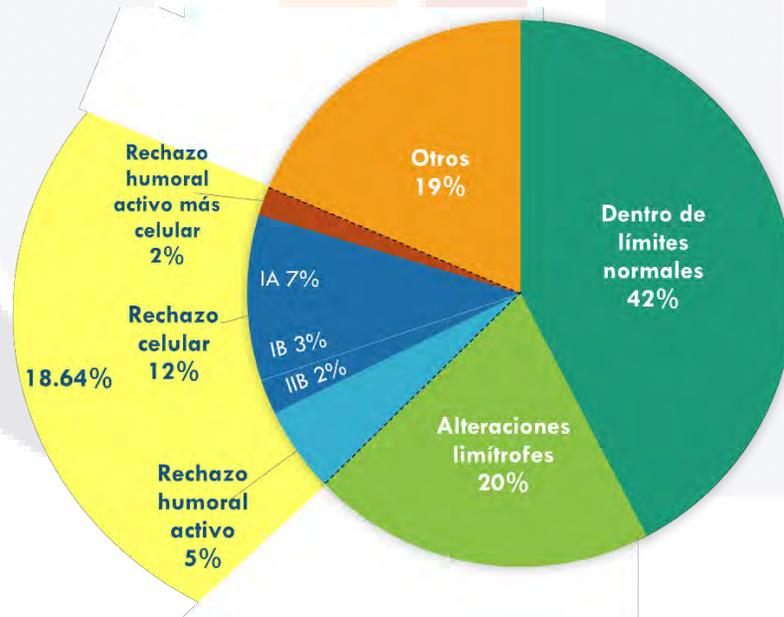
39 pacientes (66.1%) recibieron un TR de donante vivo y 20 pacientes (33.9%) de donante fallecido. 49 pacientes (83%) recibieron su 1er TR, 9 (15.25%) su 2° TR y 1(1.7%) su 3er TR. 19 pacientes (32.2%) eran de riesgo inmunológico alto, 40 pacientes (67.8%) eran de riesgo inmunológico bajo. 29 pacientes recibieron inducción con Basiliximab dosis de 40 mg (49.2%) y 30 pacientes Timoglobulina dosis total entre 4 y 5 mg/kg de peso (50.8%). El nivel de tacrolimus sérico promedio en el momento de la biopsia de protocolo fue de  $8.01 \pm 2.23$  ng/dl.

#### *Hallazgos histológicos en las biopsias de protocolo:*

25 pacientes estuvieron dentro de límites normales (42%), 11 pacientes presentaron algún tipo de rechazo activo subclínico (18.64%), de los cuales 3 con rechazo humoral activo, 7 pacientes con rechazo celular (4 con IA, 2 con IB y uno con IIB) y un paciente con rechazo mixto (rechazo humoral activo más celular IA) y otros hallazgos en 11 pacientes (19%). Dentro de los hallazgos relevantes en este último grupo destacan: 1 paciente con glomeromegalia, 1 con glomerulitis leve, 1 con toxicidad por inhibidor de calcineurina (2%), 1 con C3 en mesangio y membrana basal glomerular y 2 con daño tubular activo. Todos los pacientes con rechazo activo subclínico recibieron manejo de acuerdo con el diagnóstico histológico.

Diagnóstico histológico	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Dentro de límites normales	25	42
Rechazo activo subclínico(en general)	11	18.64
Rechazo mediado por anticuerpos	3	5
Rechazo mediado por células T	7	12
Rechazo mediado por anticuerpos y células T	1	2
Alteraciones limítrofes	12	20
Otros hallazgos (en general)	11	19

Tabla 3. Principales hallazgos en las biopsias de protocolo en nuestro centro.



Gráfica 1. Principales hallazgos en las biopsias de protocolo en nuestro centro.

Clasificamos a los pacientes en dos grupos principales, de acuerdo con los hallazgos en la biopsia de protocolo. Un grupo sin presencia de rechazo activo subclínico, conformado por 48 pacientes en total y el grupo con presencia de rechazo activo subclínico, con 11 pacientes.

Variable	n	Grupo sin rechazo activo subclínico n=48 (%)	Grupo con rechazo activo subclínico n=11(%)	P
Edad (años) ± DE		34 ± 9	31 ± 11	0.498
Sexo				1
Masculino	37	30 (81)	7 (19)	
Femenino	22	18 (81)	4 (18)	
Riesgo inmunológico				0.308
Bajo	40	34(85)	6(15)	
Alto	19	14(73)	5(26)	
Tipo de trasplante				1
Donador vivo	39	32 (82)	7 (18)	
Donador fallecido	20	16 (80)	4 (20)	
No. de Trasplante Renal				0.014
Primer	49	43 (88)	6 (12)	
Segundo	10	5 (50)	5 (50)	
Tipo de inducción				1
Basiliximab	29	24 (82)	5 (17)	
Timoglobulina	30	24 (80)	6 (20)	
Creatinina basal, CrS (mg/dL) ± DE		1.15 ± 0.35	1.34 ± 0.61	0.326
Nivel de tacrolimus (ng/ml) ± DE		8.18± 2.27	7.27± 1.94	0.22

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Tabla 4. Comparación de grupo sin rechazo activo subclínico y grupo con rechazo activo subclínico.

El grupo con rechazo activo subclínico tuvo una edad ligeramente mayor que el grupo sin rechazo activo subclínico  $34 \pm 9$  vs  $31 \pm 11$  años, no estadísticamente significativo ( $P=0.498$ ). El grupo con rechazo activo subclínico tuvo una creatinina sérica ligeramente mayor que el grupo sin rechazo activo subclínico  $1.34 \pm 0.61$  mg/dl vs  $1.15 \pm 0.35$  mg/dl, sin embargo, dicha diferencia no estadísticamente significativa ( $P=0.498$ ). El 18% de los hombres y de las mujeres presentó datos de rechazo activo subclínico ( $P=1$ ). El nivel de tacrolimus en el momento de la BP fue ligeramente menor en el grupo de rechazo activo subclínico  $7.27 \pm 1.94$  ng/ml versus el grupo sin rechazo activo subclínico  $8.18 \pm 2.27$  ng/ml, con una  $P$  no significativa ( $P=0.38$ ). Los receptores con trasplante de donador vivo tuvieron datos de rechazo activo subclínico en el 17% de los pacientes, una cifra similar a los receptores con trasplante de donador fallecido, con una tasa de 20% de rechazo activo ( $P=1$ ). Los pacientes que recibieron inducción con basiliximab tuvieron rechazo activo subclínico en el 17% de los pacientes. De forma similar, los que recibieron inducción con timoglobulina tuvieron una tasa de rechazo activo subclínico de 20%. ( $P=1$ ).

De los 40 pacientes con riesgo inmunológico alto, 6 pacientes (15%) presentaron rechazo activo subclínico en la BP. Por otra parte, 5 de los 19 pacientes con riesgo inmunológico bajo (26%) presentaron datos de rechazo activo subclínico. Al comparar ambos grupos, no presentaron una diferencia significativa ( $P=0.308$ ).

Dentro de los 49 pacientes con primer trasplante, 6 de ellos (12%) presentó datos de rechazo activo subclínico en la BP. 5 de los 10 pacientes con segundo trasplante (50%) tuvieron evidencia histológica de rechazo activo subclínico. Al analizar dichos datos mediante Chi cuadrada, dicha diferencia fue estadísticamente significativa con una  $P=0.014$ . Al realizar un análisis multivariado, mediante regresión logística, teniendo como variable dependiente la presencia de rechazo activo subclínico, encontramos que el segundo TR fue el único factor asociado, con una significancia estadística. obtuvimos un valor de  $\text{Exp}(B)$  de 7.16, lo cual refleja que los pacientes que reciben un segundo TR tienen 7 veces mayor riesgo de presentar rechazo activo subclínico en las biopsias de protocolo. Al realizar el análisis multivariado

## **CAPÍTULO IV.**

### **DISCUSIÓN.**

La edad promedio de nuestros receptores fue de 33 años, que se acerca con el promedio reportado en el Registro Estatal de Enfermedad Renal Crónica de Aguascalientes de 2022, siendo el grupo más afectado las personas entre los 20 y 40 años<sup>67</sup>. El 62.7% de los pacientes eran hombres, coincidiendo con la prevalencia reportada en el registro previamente comentado. La creatinina sérica basal promedio fue de  $1.185 \pm 0.42$  mg/dl, al momento de la biopsia, confirmando la ausencia de disfunción clínica. Los receptores presentaron niveles de tacrolimus dentro del rango esperado para el tiempo postrasplante.

Las biopsias de protocolo son realizadas en todos los receptores de trasplante renal en sólo el 17% de los centros de trasplante en Estados Unidos de América independientemente del riesgo inmunológico. Otro 21% de los centros restantes reservan este procedimiento para receptores seleccionados, por ejemplo, aquellos con riesgo inmunológico alto. En nuestro país, no contamos con un registro publicado de la proporción en que se realizan las biopsias de protocolo y la conducta al respecto en la mayoría de los centros.

En nuestro centro se implementó la práctica de realizar las biopsias de protocolo a partir de junio de 2022. Hasta octubre de 2024 se realizaron 59 biopsias de protocolo en 59 diferentes receptores de trasplante renal. La implementación de las biopsias de protocolo se planteó para la búsqueda de información de daño renal, específicamente, cambios histológicos que pueden estar presentes en el injerto renal de forma temprana, sin tener aún evidencia clínica y bioquímica de rechazo al injerto renal. Esto implica la existencia de una información relevante para predecir la supervivencia del injerto que no está contenida en los datos clínicos ni analíticos. La identificación oportuna de estos cambios tiene como resultado la toma de decisiones terapéuticas que llevan a un ajuste en la inmunosupresión y seguimiento más estrecho de los pacientes que presentan rechazo activo subclínico.

Si bien el régimen de inmunosupresión utilizado es a base de tacrolimus y micofenolato, el cual desde hace 20 años se ha relacionado con menores tasas de RSC, en nuestro estudio se detectó una tasa del 18.64% en las 59 biopsias de protocolo. La cifra anterior coincide con la incidencia reportada en el estudio realizado por Lee et al, en el 2023, el cual reportó una tasa de RSC de 16,2% a las 2 semanas y 20,8% al año. De forma similar, Shukia et al, en el 2024, realizó un análisis multivariado de 25 estudios desde el año 2000 al 2024, en el

que refiere una incidencia general agrupada de RSC del 13 % en BP realizada en diferentes intervalos de tiempo que variaron desde 1 semana hasta 24 meses. El RMCT-SC fue el tipo de RSC más frecuente, reportándose en el 14% de las biopsias (incluyendo el rechazo mixto). Dato que coincide con Loupy et. al. en donde comenta una incidencia de 13.2% en una población de 1001 pacientes. <sup>68</sup>

A pesar de que Stan Fu et al. evaluaron 362 biopsias de protocolo y reportaron que los receptores de trasplantes renales de donantes vivos tuvieron tasas significativamente menores de RSC ( $p = 0.007$ ), en nuestro centro, los pacientes no presentaron una diferencia significativa con respecto a la tasa de rechazo entre los pacientes con trasplante donador vivo versus donador cadavérico. Llama la atención el hecho de que existe riesgo para RSC debido al desajuste por incompatibilidad HLA en pacientes con trasplante donador cadavérico, sin embargo, al parecer esto no tuvo repercusión en nuestros pacientes.

Existe evidencia de que es un procedimiento seguro, encontrándose complicaciones en menos del 1%. <sup>69</sup> En nuestro centro nuestros pacientes no presentaron complicaciones mayores registradas. Cabe mencionar que el tipo de inducción no tuvo impacto en la presencia o no de RSC. Dato contrario a algunas referencias bibliográficas que relacionan el RSC con el uso o no de timoglobulina. <sup>33</sup>

Con respecto al objetivo principal de esta investigación, no existió una relación significativa entre el riesgo inmunológico del paciente y la presencia o no de rechazo activo subclínico. Con lo cual concluimos que es imperativo realizar las biopsias de protocolo en todos nuestros pacientes receptores de TR, independientemente del riesgo inmunológico.

Encontramos una mayor incidencia de RSC (50% vs 12%) entre el grupo con segundo trasplante comparado con el grupo con primer trasplante, con una  $p=0.014$ , la cual es estadísticamente significativa. Al realizar el análisis multivariado, con regresión logística, dicho grupo presentó 7 veces más riesgo de presentar un rechazo activo subclínico. Por lo que debemos hacer énfasis en la toma de biopsia de protocolo en este grupo. Puede que la mayor incidencia de rechazo activo subclínico en estos pacientes fue secundario a una mayor respuesta inmunológica per se en dicha población.

Entre otros hallazgos, encontramos una incidencia considerable de alteraciones limítrofes (20%) que coincide con estudios previamente comentados. Habrá que tomar en cuenta el riesgo de desarrollo de rechazo activo subclínico y la formación de anticuerpos anti-donador

específico subsecuente que dicha lesión histopatológica confiere como factor de riesgo. Así también la toxicidad por ICN fue similar a lo reportado en la literatura.

Las fortalezas de nuestro estudio son:

- La presencia de un protocolo de seguimiento postrasplante estructurado,
- La disponibilidad de personal con experiencia en la toma de biopsias de injerto renal
- La disponibilidad logística para procesar e interpretar las biopsias renales en nuestro centro por el servicio de Nefropatología.
- La presencia de un equipo multidisciplinario para la discusión y toma de decisiones con base en la información obtenida.

Las debilidades de nuestro estudio son:

- No se logró alcanzar el número de muestra calculado de acuerdo con la incidencia esperada de 25%.
- No se ha logrado realizar todas las biopsias de protocolo proyectadas debido a limitantes económicas de los pacientes en cuanto a la cobertura de los gastos para la realización de la biopsia (aguja y/o pago del procesamiento de la muestra).

Por otra parte, este estudio puede servir de base para continuar con el seguimiento de nuestros pacientes y valorar otros desenlaces con relevancia clínica, como es la supervivencia del injerto y del receptor a los 5 años. Así como también comparar los hallazgos histopatológicos en la biopsia posterior a los 3 meses (biopsia “temprana”), versus las biopsias de protocolo realizadas a los 12 meses (biopsia “tardía”).

## **CONCLUSIONES.**

A pesar de que los indicadores de función renal, como la creatinina o la estimación del filtrado glomerular, se correlacionan con la supervivencia del injerto, su poder predictivo es insuficiente. Los estudios realizados mediante biopsias de protocolo han permitido caracterizar distintas lesiones como el rechazo activo subclínico que se asocian a un peor pronóstico.

El riesgo inmunológico alto no tuvo relación con la presencia de rechazo activo subclínico. Por lo anterior, es de suma importancia considerar realizar las biopsias de protocolo en todos los pacientes receptores de trasplante renal independientemente del riesgo inmunológico, con especial énfasis en los pacientes con segundo trasplante. Lo anterior es debido a que la incidencia de rechazo activo subclínico fue de 18.64%, lo que la vuelve clínicamente relevante.

Con base en la detección de cambios patológicos a partir de las biopsias de protocolo tuvimos la posibilidad de obtener un diagnóstico de manera temprana, para así modificar el tratamiento en caso de que fuera necesario, ya que el inicio oportuno del mismo del tratamiento de estas patologías permite prevenir la progresión de las lesiones, así como el desarrollo de IFTA o glomerulopatía crónica del injerto, prolongando así la supervivencia del injerto.

## GLOSARIO

**Anticuerpos Donante Específicos:** Anticuerpos generados por el receptor de trasplante renal contra los antígenos del donante.

**Antígenos leucocitarios humanos:** También llamado Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Son proteínas que se encuentran en la superficie de la membrana de las células nucleadas y plaquetas.

**Biopsias de protocolo:** Biopsias realizadas en el contexto de un paciente sin disfunción del injerto renal. Se obtienen en momentos determinados postrasplante.

**C4d:** Marcador de activación del complemento a nivel tisular.

**Inflamación microvascular:** Inflamación en los pequeños vasos del injerto renal (glomerulitis y capilaritis peritubular).

**Inmunosupresión:** Medicamentos que suprimen la actividad aloinmune con el fin de prevenir el rechazo del injerto renal.

**Injerto renal:** Es el riñón que recibe el paciente con trasplante renal.

**Microangiopatía trombótica:** Formación de trombos microvasculares.

**Proteinuria:** Es la presencia de proteínas en la orina, lo que indica daño a nivel de la membrana de filtración glomerular, con especial énfasis a nivel de los podocitos.

**Rechazo activo:** Deterioro agudo de la función del trasplante asociado con cambios patológicos específicos en el mismo. Existen dos tipos de rechazo activo: el rechazo mediado por anticuerpos (RMA) y el rechazo mediado por células T (RMCT).

**Rechazo crónico:** Daño tisular crónico, como glomerulopatía del trasplante, delaminación de la membrana basal de los capilares peritubulares, o fibrosis de la íntima arterial.

**Rechazo mediado por anticuerpos:** Unión de anticuerpos circulantes a aloantígenos del donante en las células endoteliales del injerto, lo que produce inflamación, daño celular y, en última instancia, disfunción del injerto.

**Rechazo mediado por células T:** Infiltración linfocítica de los túbulos, el intersticio y, en algunos casos, la íntima arterial. Es causado por células T que reaccionan a antígenos

extraños, presentes dentro de los túbulos, el intersticio, los vasos y los glomérulos del aloinjerto.

**Rechazo subclínico:** Evidencia histológica de rechazo en una biopsia de protocolo de disfunción del injerto.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Tannor, E. K. *et al.* Capacity for the management of kidney failure in the International Society of Nephrology Africa region: report from the 2023 ISN Global Kidney Atlas (ISN-GKHA). *Kidney Int Suppl (2011)* **13**, 12–28 (2024).
2. Annual Data Report | USRDS. (s. f.). USRDS. <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/end-stage-renal-disease/7-transplantation>.
3. Hariharan, S. Long-term kidney transplant survival. *American Journal of Kidney Diseases* **38**, S44–S50 (2001).
4. Wolfe, R. A. *et al.* Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *New England Journal of Medicine* **341**, 1725–1730 (1999).
5. Ekberg, H. *et al.* Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine* **357**, 2562–2575 (2007).
6. Meier-Kriesche, H.-U., Schold, J. D., Srinivas, T. R. & Kaplan, B. Lack of Improvement in Renal Allograft Survival Despite a Marked Decrease in Acute Rejection Rates Over the Most Recent Era. *American Journal of Transplantation* **4**, 378–383 (2004).
7. Naesens, M. *et al.* The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. *American Journal of Transplantation* **24**, 338–349 (2024).
8. Filippone, E. J. & Farber, J. L. The Problem of Subclinical Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation* vol. 105 1176–1187 Preprint at <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003543> (2021).
9. Mehta, R., Sood, P. & Hariharan, S. Subclinical rejection in renal transplantation: Reappraised. *Transplantation* vol. 100 1610–1618 Preprint at <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001163> (2016).
10. El-Zoghby, Z. M. *et al.* Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss. *American Journal of Transplantation* **9**, 527–535 (2009).
11. Ndemera, H. & Bhengu, B. Factors Contributing to Kidney Allograft Loss and Associated Consequences among Post Kidney Transplantation Patients. *Health Science Journal* **11**, (2017).
12. Briganti, E. M., Russ, G. R., McNeil, J. J., Atkins, R. C. & Chadban, S. J. Risk of Renal Allograft Loss from Recurrent Glomerulonephritis. *New England Journal of Medicine* **347**, 103–109 (2002).
13. Matas, A. J. *et al.* OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Kidney. *American Journal of Transplantation* **15**, 1–34 (2015).

14. Aubert, O. *et al.* Archetype Analysis Identifies Distinct Profiles in Renal Transplant Recipients with Transplant Glomerulopathy Associated with Allograft Survival. *Journal of the American Society of Nephrology* **30**, 625–639 (2019).
15. Huang, Y. & Farkash, E. Protocol Biopsies: Utility and Limitations. *Advances in Chronic Kidney Disease* vol. 23 326–331 Preprint at <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2016.09.002> (2016).
16. Rush, D. *et al.* Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection. *Journal of the American Society of Nephrology* **9**, 2129–2134 (1998).
17. Kurtkoti, J. *et al.* The Utility of 1- and 3-Month Protocol Biopsies on Renal Allograft Function: A Randomized Controlled Study. *American Journal of Transplantation* **8**, 317–323 (2008).
18. Loupy, A. *et al.* Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. *Journal of the American Society of Nephrology* **26**, 1721–1731 (2015).
19. Gloor, J. M. *et al.* Subclinical Rejection in Tacrolimus-Treated Renal Transplant Recipients. *Transplantation* **73**, 1965–1967 (2002).
20. Rush, D. *et al.* Lack of Benefit of Early Protocol Biopsies in Renal Transplant Patients Receiving TAC and MMF: A Randomized Study. *American Journal of Transplantation* **7**, 2538–2545 (2007).
21. Shukla, S., Naik, S., Niranjana, A. V. & Rath, M. The Role of Protocol Allograft Biopsies in Postrenal Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian Journal of Transplantation* **18**, 9–18 (2024).
22. Orandi, B. J. *et al.* Quantifying Renal Allograft Loss Following Early Antibody-Mediated Rejection. *American Journal of Transplantation* **15**, 489–498 (2015).
23. Lee, O. *et al.* The Protective Role of Protocol Biopsy for Allograft Kidney Maintenance in Kidney Transplantation. *Transplant Proc* **55**, 756–768 (2023).
24. Naumik, B. *et al.* Single center experience of subclinical rejections and BK nephropathies by kidney allografts' surveillance biopsies. *Adv Med Sci* **62**, 110–115 (2017).
25. Choi, B. S. *et al.* Clinical Significance of an Early Protocol Biopsy in Living-Donor Renal Transplantation: Ten-Year Experience at a Single Center. *American Journal of Transplantation* **5**, 1354–1360 (2005).
26. Leeaphorn, N. *et al.* HLA-DQ Mismatching and Kidney Transplant Outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* **13**, 763–771 (2018).

27. Kraus, E. S. *et al.* Subclinical Rejection in Stable Positive Crossmatch Kidney Transplant Patients: Incidence and Correlations. *American Journal of Transplantation* **9**, 1826–1834 (2009).
28. Thierry, A. *et al.* Long-term Impact of Subclinical Inflammation Diagnosed by Protocol Biopsy One Year After Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation* **11**, 2153–2161 (2011).
29. Rostaing, L. *et al.* Fibrosis Progression According to Epithelial-Mesenchymal Transition Profile: A Randomized Trial of Everolimus Versus CsA. *American Journal of Transplantation* **15**, 1303–1312 (2015).
30. Heilman, R. L. *et al.* Impact of Subclinical Inflammation on the Development of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* **10**, 563–570 (2010).
31. Gatault, P. *et al.* Reduction of Extended-Release Tacrolimus Dose in Low-Immunological-Risk Kidney Transplant Recipients Increases Risk of Rejection and Appearance of Donor-Specific Antibodies: A Randomized Study. *American Journal of Transplantation* **17**, 1370–1379 (2017).
32. Mehta, R., Sood, P. & Hariharan, S. Subclinical Rejection in Renal Transplantation. *Transplantation* **100**, 1610–1618 (2016).
33. Nankivell, B. J. & Chapman, J. R. The Significance of Subclinical Rejection and the Value of Protocol Biopsies. *American Journal of Transplantation* **6**, 2006–2012 (2006).
34. Shapiro, R. *et al.* An Analysis of Early Renal Transplant Protocol Biopsies - the High Incidence of Subclinical Tubulitis. *American Journal of Transplantation* **1**, (2001).
35. Cosio, F. G., El Ters, M., Cornell, L. D., Schinstock, C. A. & Stegall, M. D. Changing kidney allograft histology early posttransplant: Prognostic implications of 1-year protocol biopsies. *American Journal of Transplantation* **16**, (2016).
36. Legendre, C., Canaud, G. & Martinez, F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transplant International* vol. 27 Preprint at <https://doi.org/10.1111/tri.12217> (2014).
37. Henderson, L. K., Nankivell, B. J. & Chapman, J. R. Surveillance protocol kidney transplant biopsies: Their evolving role in clinical practice. *American Journal of Transplantation* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03677.x> (2011).
38. d'Ardenne, A. J. *et al.* Cyclosporin and renal graft histology. *J Clin Pathol* **39**, 145–151 (1986).
39. Nankivell, B. J. *et al.* Natural History, Risk Factors, and Impact of Subclinical Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation* **78**, 242–249 (2004).

40. Setoguchi, K. *et al.* Analysis of Renal Transplant Protocol Biopsies in ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* **8**, 86–94 (2008).
41. Okada, M. *et al.* Mid-Term Outcomes After Treatment for Antibody-Mediated Rejection by De Novo Donor-Specific HLA Antibody in Renal Transplant Recipients: Does Early Treatment Lead to Better Outcomes? *Transplant Proc* **52**, 3051–3057 (2020).
42. Wehmeier, C. *et al.* Acute Rejection Phenotypes in the Current Era of Immunosuppression: A Single-Center Analysis. *Transplant Direct* **3**, e136 (2017).
43. Mehta, R. *et al.* Short-term adverse effects of early subclinical allograft inflammation in kidney transplant recipients with a rapid steroid withdrawal protocol. *American Journal of Transplantation* **18**, 1710–1717 (2018).
44. Nankivell, B. J. *et al.* The clinical and pathological significance of borderline T cell-mediated rejection. *American Journal of Transplantation* **19**, 1452–1463 (2019).
45. Cieřlik, A. *et al.* The Importance of 1-Year Protocol Biopsy in the Long-Term Prognosis of Kidney Transplants—5-Years Follow-Up. *Transplant Proc* **55**, 2053–2057 (2023).
46. García-Carro, C. *et al.* Inflammation in Early Kidney Allograft Surveillance Biopsies With and Without Associated Tubulointerstitial Chronic Damage as a Predictor of Fibrosis Progression and Development of De Novo Donor Specific Antibodies. *Transplantation* **101**, 1410–1415 (2017).
47. Gibson, I. W. *et al.* Peritubular Capillaritis in Renal Allografts: Prevalence, Scoring System, Reproducibility and Clinicopathological Correlates. *American Journal of Transplantation* **8**, 819–825 (2008).
48. Solez, K. *et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions. in *American Journal of Transplantation* vol. 8 (2008).
49. Sood, P., Cherikh, W. S., Toll, A. E., Mehta, R. B. & Hariharan, S. Kidney allograft rejection: Diagnosis and treatment practices in USA- A UNOS survey. *Clin Transplant* **35**, (2021).
50. Sakai, K., Oguchi, H., Muramatsu, M. & Shishido, S. Protocol graft biopsy in kidney transplantation. *Nephrology* **23**, 38–44 (2018).
51. Tanabe, T. The value of long-term protocol biopsies after kidney transplantation. *Nephrology* **19**, 2–5 (2014).
52. Chapman, J. R. Do protocol transplant biopsies improve kidney transplant outcomes? *Curr Opin Nephrol Hypertens* **21**, 580–586 (2012).
53. Velázquez-Silva, R. I. & Reyes-Plata, C. A. Indicaciones de la biopsia de injerto renal (preimplante, protocolizadas, por escenarios patológicos), utilidad y potenciales complicaciones. *Revista Mexicana de Trasplantes* **12**, 141–151 (2023).
54. Ł. K., S. J. , J. M. , S. Z. , & D. M. The role of protocolar biopsy in the diagnosis of kidney allograft dysfunction. . *Renal Disease and Transplantation Forum* **16**, 127–134 (2023).

55. Abeling, T. *et al.* Risk factors for death in kidney transplant patients: analysis from a large protocol biopsy registry. *Nephrology Dialysis Transplantation* **34**, 1171–1181 (2019).
56. Chen, C., Lin, W., Lee, C., Yang, C. & Tsai, M. Two-year protocol biopsy after kidney transplantation in clinically stable recipients – a retrospective study. *Transplant International* **34**, 185–193 (2021).
57. Terrec, F. *et al.* Protocol Biopsies on de novo Renal-Transplants at 3 Months after Surgery: Impact on 5-Year Transplant Survival. *J Clin Med* **10**, 3635 (2021).
58. Santana Quintana, C. A. *et al.* Experience and Utility of the Protocol Kidney Biopsy in the First Year of Kidney Transplantation. *Transplant Proc* **54**, 2443–2445 (2022).
59. Mareena S. Zachariah, Alok K. Dwivedi & Cindy S. Yip. Utility of Serial Protocol Biopsies Performed After 1 Year in Predicting Long-Term Kidney Allograft Function According to Histologic Phenotype. *Experimental and Clinical Transplantation* **16**, 391–400 (2018).
60. Morozumi, K. *et al.* Recurrent glomerular disease after kidney transplantation: An update of selected areas and the impact of protocol biopsy. *Nephrology* **19**, 6–10 (2014).
61. Hull, K. L., Adenwalla, S. F., Topham, P. & Graham-Brown, M. P. Indications and considerations for kidney biopsy: an overview of clinical considerations for the non-specialist. *Clinical Medicine* **22**, 34–40 (2022).
62. Schwarz, A. *et al.* Safety and Adequacy of Renal Transplant Protocol Biopsies. *American Journal of Transplantation* **5**, 1992–1996 (2005).
63. Thauinat, O., Legendre, C., Morelon, E., Kreis, H. & Mamzer-Bruneel, M. F. To biopsy or not to biopsy? Should we screen the histology of stable renal grafts? *Transplantation* vol. 84 Preprint at <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000282870.71282.ed> (2007).
64. Lim, M. *et al.* Two-Week Protocol Biopsy in Renal Allograft: Feasibility, Safety, and Outcomes. *J Clin Med* **11**, 785 (2022).
65. Furness, P. N. *et al.* Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation* **76**, 969–973 (2003).
66. Morgan, T. A., Chandran, S., Burger, I. M., Zhang, C. A. & Goldstein, R. B. Complications of Ultrasound-Guided Renal Transplant Biopsies. *American Journal of Transplantation* **16**, 1298–1305 (2016).
67. Arreola G José Manuel, Chew W. Alfredo & Macias D. Dulce María. *Enfermedad Renal Crónica En Aguascalientes México 2022 Reporte Del Registro Estatal de Enfermedad Renal Crónica*. (2022).
68. Loupy, A. *et al.* Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. *Journal of the American Society of Nephrology* **26**, 1721–1731 (2015).

69. Ho, Q. Y. *et al.* Complications of Percutaneous Kidney Allograft Biopsy: Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation* **106**, 1497–1506 (2022).



**ANEXOS**

**ANEXO A.**

Características del reporte histopatológico de biopsia de protocolo de injerto renal, según los criterios de Banff 2022.

- I. Calidad de la biopsia:
  - II. Criterio cuantitativo de tubulitis (T)
  - III. Criterio cuantitativo para infiltrado intersticial (I)
  - IV. Criterio cuantitativo para la glomerulitis del trasplante (g)
  - V. Marginación de células inflamatorias en capilares peritubulares (Ptc)
  - VI. C4d en capilares peritubulares (C4d)
  - VII. Criterio cuantitativo para hialinización arteriolar (Ah)
  - VIII. Criterio cuantitativo para endarteritis (V)
  - IX. Criterio cuantitativo para glomerulopatía del trasplante (gc)
  - X. Criterio cuantitativo para fibrosis intersticial (Cf)
  - XI. Criterio cuantitativo de atrofia tubular (Ct)
  - XII. Criterio cuantitativo para fibrosis subíntima (Fv)
  - XIII. Criterio cuantitativo para el incremento de matriz mesangial (M)
  - XIV. Criterio cuantitativo para la inflamación total (It)
  - XV. Criterio cuantitativo para la inflamación asociada a fibrosis (I-IFTA)
  - XVI. Criterio alternativo para hialinización arteriolar (Aah)
  - XVII. Criterio para la presencia de inclusiones virales (PVN)
- Otros:
- Inmunofluorescencia: IgG, IgA, IgM, C1q, C3c, C4d y fibrinógeno.

**ANEXO B.**

Cronograma de actividades.

	2023					2024									
	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT
Búsqueda de referencias															
Planteamiento del problema															
Problema de investigación															
Objetivo															
Hipótesis															
Definición de variables															
Marco de referencia															
Recopilación de resultados															
Análisis de datos															

**ANEXO C.**

Consentimiento informado.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:**

**NOMBRE DEL PROYECTO**

**IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA DE PROTOCOLO DEL INJERTO RENAL EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**FECHA DE PREPARACIÓN:** 20/05/24

**VERSIÓN:**1

**Investigador principal:** Mercedes Ramos Velasco.

**Dirección del investigador:** Av. Manuel Gómez Morín S/N, Alameda, 20259 Aguascalientes, Ags.

**Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias):** 449 994 6720 Ext 8034.

**Investigadores participantes:** Dr. Alfredo Chew Wong, Dra. Guadalupe Ricalde Ríos, Dra. Dulce María Macías Díaz, Dr. Rafael Reyes Acevedo, Dra. Elizabeth Hernández Infante, Dra. Ana Cristina Reynoso Maldonado,

**Nombre del patrocinador del estudio:** No aplica.

**Dirección del patrocinador:** No aplica.

**Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación:** 20/05/24

### **INTRODUCCIÓN:**

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

**Procedimiento para dar su consentimiento:** Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.

- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.  
Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

## **INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

Estimado Sr(a). \_\_\_\_\_

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a través del grupo de investigación, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo:

La duración del estudio es de un año.

El número aproximado de participantes será: 80

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características:

- Edad mayor a 18 años.
- Usted es receptor de trasplante renal (donador vivo o cadavérico).
- Le realizaremos biopsia de protocolo a los 3 meses del trasplante renal (a partir de Julio de 2022).
- No se le realizó biopsia por indicación durante los primeros 3 meses posterior a su trasplante.

## **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

Su participación en el estudio consiste en:

- Permitir que se realice biopsia percutánea de injerto renal posterior a los 3 meses del trasplante renal.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de:

- Biopsia percutánea de injerto renal

Las responsabilidades de los participantes incluyen:

- Vigilancia y resolución de riesgos potenciales a realizar biopsia de injerto renal percutánea.

## **RIESGOS E INCONVENIENTES**

Sangrado, orina con sangre, fístula arteriovenosa, infección, daño a órganos adyacentes, hipertensión arterial, pérdida de injerto renal, muerte.

## **BENEFICIOS POTENCIALES**

Diagnóstico de rechazo activo de injerto renal, infección viral, toxicidad por medicamentos o recurrencia de etiología de enfermedad renal crónica.

### **CONSIDERACIONES ECONÓMICAS**

Aguja de biopsia renal marca BARD. Valor aproximado de \$820.00 MXN.

Estudio histopatológico de biopsia renal. Valor aproximado de \$3500.00 MXN (sólo en caso de no contar con apoyo económico social).

### **COMPENSACION**

Si sufre lesiones como resultado directo de su participación en este estudio, por parte del protocolo le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera.

### **ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:**

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de no hacerlo, recibirá el tratamiento o manejo estándar para su enfermedad. Sus consultas y atención integral en el Instituto no se verían afectadas en ningún sentido si usted decide no participar.

### **POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:**

Los resultados o materiales obtenidos en el estudio serán propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero por el mismo.

### **ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:**

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio: Resultado histopatológico de biopsia renal percutánea

La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

### **PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:**

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Centenario Hospital Miguel Hidalgo o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador puede excluirlo del estudio si considera que ya se le realizó una biopsia de injerto por indicación durante los primeros meses postrasplante.

El estudio puede ser terminado en forma prematura si no se cuenta con los insumos económicos para la toma y procesamiento de la muestra.

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son: Continuar acudiendo a sus estudios de laboratorio y visitas de seguimiento como lo ha hecho desde el trasplante renal y hasta antes de este estudio.

### **CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN**

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de Ética.

Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 2 años.

Los códigos que identifican su muestra estarán sólo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Sólo los investigadores tendrán acceso a ellos.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

-Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o

-Es solicitado por la ley.

Personal del estudio (monitores o auditores) podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá poner en contacto con la Dra. Mercedes Ramos Velasco y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo aprobó la realización de este estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice re-contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

**IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:**

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con la Dra. Mercedes Ramos Velasco, 449 994 6720 Ext 8034.

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Dra. Mercedes Ramos Velasco, 449 994 6720 Ext 8034.

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Jaime Asael López Valdez, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646).

**DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (tejido precedente de la biopsia del injerto y muestra de sangre) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	<b>SÍ</b> <b>(marque por favor)</b>	<b>NO</b> <b>(marque por favor)</b>
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
tiempo suficiente para tomar la decisión?		
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Declaración del paciente:** Yo,

\_\_\_\_\_ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con la Dra. Mercedes Ramos Velasco Tel 449 994 6720 Ext 8034.

. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información u ofrecer información sobre el desarrollo del estudio, siéntase en la libertad de hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Jaime Asael López Valdez, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a

mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

---

Nombre del Participante	Firma del Participante	Fecha
-------------------------	------------------------	-------

---

Nombre del representante legal (si aplica)	Firma del representante legal	Fecha
--	-------------------------------	-------

---

Nombre del Investigador	Firma del Investigador que explicó el documento	Fecha
-------------------------	---	-------

---

Nombre del Testigo 1	Firma del Testigo	Fecha
----------------------	-------------------	-------

Relación con el participante: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_

---

Nombre del Testigo 2	Firma del Testigo	Fecha
----------------------	-------------------	-------

Relación con el participante: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Lugar y Fecha: \_\_\_\_\_

(El presente documento es original y consta de 7 páginas)