

3. Tribuna Sanitaria, n 161, julio y agosto 2003.
4. Lletget R. Nueva Enfermería. Una nueva Enfermería para el siglo XXI.
5. Lapreta I. Enfermería facultativa. Construyendo la nueva Enfermería del siglo XXI.

doi:10.1016/j.dialis.2011.09.009

91.9

## La evolución de la biopsia renal postrasplante y el papel de las nuevas técnicas<sup>☆</sup>

### The evolution of transplant renal biopsy and the role of new techniques

Raimundo García-del-Moral

*Unidad de Gestión Clínica Anatomía Patológica, Universidad de Granada, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España*

Correo electrónico: [rgarcia@ugr.es](mailto:rgarcia@ugr.es).

## Introducción

Tras la introducción en el año 1987 de la ciclosporina A (CsA) como principal inmunosupresor la patología del trasplante renal ha evolucionado notablemente debido al mejor conocimiento de los nuevos mecanismos inmunes en la intermediación de la reacción de rechazo del órgano, la aparición de nuevos y más potentes fármacos inmunosupresores con potenciales efectos indeseables para el paciente y la emergencia de nuevas complicaciones durante la inmunodeficiencia inducida. Los principales eventos implicados en la patología del riñón trasplantado fueron revisados en el año 2007 por Colvin et al<sup>1</sup> y pueden clasificarse en: a) rechazo agudo y crónico activo mediados por anticuerpos; b) la aparición y el declive de la nefropatía crónica del injerto; c) la revalorización de algunos patrones lesionales anteriormente poco considerados en el rechazo del órgano como la capilaritis, la glomerulitis y los depósitos de C4d; d) la emergencia de nuevas y mayores complicaciones infecciosas como los virus de polio, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr; e) la persistente nefrotoxicidad de los inhibidores del sistema TOR y f) la cada día mayor incidencia en la práctica diaria de las biopsias de donante y de protocolo.

## Objetivos

Los objetivos de esta ponencia han sido: 1) Mostrar la experiencia entre los años 1987 y 2011 del grupo de patología del trasplante de Granada a partir del análisis de 532 biopsias de 470 pacientes y 2) Valorar el papel que los nuevos métodos cuantitativos de estudio de la biopsia renal postrasplante jugarán en el futuro inmediato.

## Resultados y discusión

En la incidencia anual de las 532 biopsias renales postrasplante analizadas se observa una distribución en picos de sierra del número de casos biopsiados, que está esencialmente marcado entre los años 1991 y 92 por la pérdida transitoria del carácter de hospital de referencia para patología del trasplante de nuestro centro en Granada, hecho que tuvo un carácter meramente transitorio; la emergencia de numerosos ensayos clínicos empleando tacrolimus y micofenolato mofetil con biopsia de protocolo entre los años 1996 y 1999 que aumentaron espectacularmente el número de pacientes biopsiados en este tiempo y el ascenso creciente y hasta el momento imparable del número de casos analizados a partir del año 2007.

Un primer e importante evento en el desarrollo de la biopsia postrasplante en Granada ocurrió en 1990 con la presentación por nuestro grupo en el Congreso de la Sociedad Española de Nefrología celebrado en Bilbao de la primera comunicación realizada en España sobre la utilidad de los anticuerpos monoclonales en el estudio de las subpoblaciones leucocitarias implicadas en la reacción de rechazo del órgano<sup>2</sup>, lo cual nos permitió confirmar su gran utilidad para identificar y clasificar las reacciones de rechazo agudo corticorresistentes. Lamentablemente esta línea de trabajo sufrió un importante revés en el año 1993 con la propuesta en Banff de un nuevo sistema de catalogación de estas reacciones que, en aras de simplificar la metodología de estudio de estas muestras, de alguna manera significó el desmontaje de las clasificaciones etiopatogénicas ya existentes<sup>3</sup>. Curiosamente ese mismo año la deconstrucción llegó a la alta cocina creativa de la mano de Ferrán Adrià en el restaurante El Bulli de Rosas (Gerona)<sup>4</sup>. Podría decirse por analogía que el sistema de Banff supuso una deconstrucción en toda regla de la inmunopatología del trasplante que hasta 1993 había liderado el manejo de la biopsia renal en anatomía patológica. La primera década comprendida en este estudio iniciada en 1987 se cerró con la introducción comercial en el año 1996 del tacrolimus (TAC) y el micofenolato mofetil (MMF) como fármacos inmunosupresores de elección para la inducción de la tolerancia en el receptor.

En este tiempo la patología del injerto estuvo dominada por la reacciones de rechazo agudo celular y vascular, presentes en más del 80% de los diagnósticos y ya dentro de la patología crónica por la nefropatía crónica del injerto, que rápidamente impuso su hegemonía (pese a que este término solo comenzó a emplearse a partir del año 1993), y la toxicidad farmacológica por CsA (tabla 1).

En el grupo de Granada los diagnósticos empleados en este periodo de tiempo tendían a ser dictámenes etiopatogénicos con implicaciones terapéuticas, como fue aportado en el XXIV Congreso de la Sociedad Española de Nefrología celebrado en La Coruña en octubre de 1993 en una comunicación que puede considerarse como la primera aplicación fármaco-diagnóstica realizada en el ámbito nefrológico<sup>5</sup>.

La segunda década del estudio (1997-2006) abarcó desde la introducción del TAC y el MMF en el periodo de inducción de tolerancia hasta la llegada del sirolimus (RAPA) y los fármacos inmunosupresores más actuales. Esta década estuvo marcada por una notable disminución de las reacciones de rechazo agudo en comparación con la década anterior, la emergencia del rechazo agudo humoral como

<sup>☆</sup> Presentado XXXIII Congreso Anual de la SEDYT. Granada, 13 de mayo de 2011.

**Tabla 4** Incidencia porcentual de las distintas lesiones observadas en el injerto renal (532 biopsias) durante los tres periodos de tiempo analizados. Nótese que los porcentajes habitualmente superan el 100% ya que en una misma muestra pueden acumularse varias lesiones

	1987-1996: 152 BIOPSIAS	1997-2006 225 BIOPSIAS	2007-2011 155 BIOPSIAS
<i>INSUFICIENTE</i>	8%	5,3%	8,4%
<i>LESIONES AGUDAS:</i>			
SOSPECHOSO RA	10,5%	6,7%	14,2%
RA IA	17,1%	10,7%	5,8%
RA IB	18,4%	5,3%	3,9%
RA IIA	3,3%	2,2%	3,3%
RA IIB	5,9%	2,2%	2,6%
RA III	3,3%	4%	0%
RAH	0%	8%	2,6%
NTA	7,2%	14,7%	13,5%
<i>LESIONES CRÓNICAS:</i>			
NCI	11,8%	41,3%	5,5%
FIAT	8,6%	0	36%
GLOM. TRASPLANTE	5,9%	0,9%	9%
RCH	0%	2,2%	7,1%
TOX CALCINEURIN.	10,5%	6,7%	9,7%
RECIDIVA GMN	1,3%	8%	5,7%
PAT. DONANTE	3,9%	13,8%	12,9%
VIRUS BK	0%	1,8%	7,5%
CMV	0%	0%	2,8%
<i>TOTAL:</i>	115,7%	133,8%	150,5%

entidad anatomoclínica definida<sup>6</sup>, la cada más frecuente presencia de lesiones preexistentes en el donante en la biopsia realizada al receptor y, en el caso de la patología crónica, del dominio absoluto de la nefropatía crónica del injerto sobre las restantes lesiones (tabla 4). Esta predominancia, aunque inicialmente muy contestada, acabó determinando que los patólogos y nefrólogos nos sintiésemos cómodos con ella pues la estandarización de los diagnósticos era máxima y la correlación anatomoclínica muy aceptable, aunque la forma de organizar las lesiones fuese absolutamente incorrecta desde el punto de vista etiopatogénico!

En el ámbito gastronómico esta década supuso la consagración de la cocina española de vanguardia que desde entonces ha liderado el mundo hasta el año 2008 comandada por Ferrán Adriá. Una revisión detallada de este proceso puede consultarse en el portal Lo Mejor de la Gastronomía<sup>7,8</sup>.

El último quinquenio (2007-2011) de la patología del injerto renal ha estado marcado por la desaparición de la nefropatía crónica del injerto de la clasificación de Banff (Banff'05), la consagración del rechazo humoral crónico y la glomerulopatía del trasplante como dos lesiones claves que condicionan el fracaso progresivo del injerto y la emergencia de nuevos agentes infecciosos como el virus BK y el CMV que complican de manera importante la evolución de estos pacientes (tabla 1). Y si se tiene en cuenta que la anatomía patológica clásica se encuentra en franco declive y en el foro de Banff se están proponiendo nuevos esquemas de trabajo basados en la patología cuantitativa<sup>9</sup> es necesario que se produzca la incorporación definitiva de nuevos

procedimientos morfológicos y moleculares al diagnóstico y pronóstico de la patología del injerto renal.

Por este motivo en la conferencia de Banff de 2009 se han creado diversos grupos de trabajo para desarrollar diversas aplicaciones de las nuevas tecnologías al diagnóstico de la biopsia renal postrasplante con especial énfasis en la cuantificación de la fibrosis y los marcadores moleculares<sup>9</sup>. En el primer caso dos grupos españoles ya hemos realizado diversas aportaciones en el tema<sup>10,11</sup> con muy prometedores resultados y, así mismo, la detección de cambios precoces en el transcriptoma de las lesiones renales agudas y crónicas asociadas al rechazo del injerto son el futuro de esta patología<sup>12</sup>.

## Bibliografía

1. Colvin RB, Cornell LD. Renal transplant pathology: An update. *Curr Diagn Pathol*. 2007;1:15-24.
2. Del Moral RG, Montes A, Gigoso RL, Navarro N, Del Pino MD, Lardelli P, Bravo J, Osorio JM, Asensio C. Evaluation of the immune-reaction in renal-transplant rejection using monoclonal-antibodies - analysis of 21 cases. *Kidney Int*. 1991;40, 372-372.
3. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunnill MS, Halloran PF, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int*. 1993;44:411-22.
4. García del Moral R. Reconstrucción, constructivismo y reconstruccionismo. *Lo Mejor de la Gastronomía* Febrero de. 2005.

Disponible en Web <http://www.lomejordelagastronomia.cfimasom//deconstrucci%C3%B3n-construccionismo-y-reconstructivismo>.

5. Montes A, Medina MT, Navarro N, Galindo P, Bustos M, Bravo J, Lardelli P, Osuna A, Asensio C, del Moral RG. Elective steroid treatment versus OKT-3 therapy in patients with renal graft-rejection. *Kidney Int.* 1992;42, 223-223.
6. Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Tolkoff-Rubin NE, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:779-87.
7. García del Moral R. La abstracción culinaria (primera parte). Lo Mejor de la Gastronomía Noviembre de. 2007. Disponible en Web <http://www.lomejordelagastronomia.com/firmas/el-cuarto-paradigma-gastronomico-la-abstraccion-culinaria-primera-parte>.
8. García del Moral R. La abstracción culinaria (segunda parte). Lo Mejor de la Gastronomía Enero de. 2008. Disponible en Web <http://www.lomejordelagastronomia.com/firmas/el-cuarto-paradigma-gastronomico-la-abstraccion-culinaria-segunda-parte>.
9. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, Solez K, Baldwin WM 3rd, Bracamonte ER, Broecker V, Cosio F, Demetris AJ, Drachenberg C, Einecke G, Gloor J, Grotz D, Kraus E, Legendre C, Liapis H, Mannon RB, Nankivell BJ, Nijkeleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Rodriguez ER, Seron D, Seshan S, Suthanthiran M, Wasowska BA, Zachary A, Zeevi A. Banff'09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant.* 2010;10(3):464-71.
10. Moreso F, Serón D, Vitriá J, Grinyó JM, Colomé-Serra FM, Parés N, Serra J. Quantification of interstitial chronic renal damage by means of texture analysis. *Kidney Int.* 1994;46:1721-7.
11. Masseroli M, O'Valle F, Andújar M, Ramírez C, Gómez-Morales M, de Dios Luna J, Aguilar M, Aguilar D, Rodríguez-Puyol M, Del Moral RG. Design and validation of a new image analysis method for automatic quantification of interstitial fibrosis and glomerular morphometry. *Lab Invest.* 1998;78:511-22.
12. Perkins D, Verma M, Park KJ. Advances of genomic science and systems biology in renal transplantation: a review. *Semin Immunopathol.* 2011;33:211-8.

doi:10.1016/j.dialis.2011.09.010

91.10

### Hipertensión arterial. Una visión integrada<sup>☆</sup>

#### Hypertension. An integrated view

Blas Gil-Extremera

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario "San Cecilio", Granada, España

Correo electrónico: [blasgil@ugr.es](mailto:blasgil@ugr.es).

Al inicio del siglo XIX la estructura celular del cuerpo humano era bastante conocida, gracias, entre otros, a los avances de la microscopía óptica destacando en este punto la figura de Santiago Ramón y Cajal. En Francia el nombre más señero pertenece a Claude Bernard (1813-1878). En su obra maestra *Introducción a la medicina experimental*

(1865) mostraba su línea de pensamiento: "el progreso de la medicina debe basarse en la fisiología experimental". El siglo XX ha sido pródigo en avances médicos. El progreso se ha reforzado gracias a la comunicación y la difusión del conocimiento: publicaciones, conferencias, congresos, simposios, medios informáticos, computadoras y la reciente aportación de la electrónica. En la primera mitad del siglo se hizo énfasis en las infecciones, la embriología y la nutrición. Pasada la *Segunda Gran Guerra* vieron la luz los avances en la biología celular, la bioquímica y la fisiología, que permitieron medios diagnósticos más precisos, terapéuticas más eficaces y la irrupción de procedimientos no invasivos capaces de "ver" la intimidad de los órganos (ultrasonidos, tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear, entre otros).

El internista inició su proyección clínica a finales del XIX y surgía por la necesidad planteada de comprender al enfermo como un todo; aunque el especialista posee la solución a numerosas situaciones específicas y concretas, es el internista el más idóneo para entender integralmente la patología evitando la atomización, y el babelismo de saberes; porque los procesos no son, genuinamente "puros", entendiendo así la afectación exclusiva de sólo un órgano o aparato.

William Osler aparentemente tomó prestado el término "medicina interna" de los alemanes, que comenzaron a usarlo en 1880; *Innere*, en la *Innere Medizin* alemana se dice que fue empleado para corregir la concepción errónea de que estos médicos sólo consideraban los aspectos clínicos. El término "interna" en "medicina interna" no se referiría al interior del cuerpo humano, como normalmente se pensaba, sino más bien a un concepto que provenía de la ciencia experimental. En otras palabras, la medicina interna significaba ir a la base esencial de los signos y síntomas de la enfermedad, usando métodos experimentales más que consideraciones dogmáticas o empíricas.

Los *orígenes y desarrollo* de la medicina interna española ha sido la consecuencia natural de la evolución y crecimiento de la medicina interna en los principales países occidentales. Los internistas españoles –que venían demostrando probidad y eficacia desde tiempo atrás– se incorporaban, con cierto retraso, explicable por las heridas del fratricida conflicto nacional, a la medicina en Europa. La década de los cincuenta fue una etapa fructífera en España en los campos científico, cultural, artístico, deportivo y de creciente relación con los países de nuestro entorno.

En la *década de los setenta* la medicina interna vivió momentos de zozobra por el confusionismo creado por la irrupción de las especialidades médicas nacidas, a su vez del tronco común de la medicina interna. Se produjo una "fuga" de internistas hacia las nuevas disciplinas, así como un *descrescendo* de recursos personales y materiales. Precisamente, el profesor Jiménez Díaz había fomentado el desarrollo de las especialidades, pero sin por ello relegar a la medicina interna a un plano secundario.

Este preámbulo sigue para comprender mejor la "visión integrada" de la medicina, por ejemplo, en el alambicado mundo de la hipertensión arterial; una patología que se enmarca en el plano cronológico y clínico en el otoño del siglo XIX.

<sup>☆</sup> Presentado XXXIII Congreso Anual de la SEDYT. Granada, 13 de mayo de 2011.