



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“RECHAZO TEMPRANO Y TARDÍO EN NIÑOS Y  
ADOLESCENTES CON TRASPLANTE RENAL DE  
DONADOR VIVO. INFLUENCIA EN LA EVOLUCIÓN  
POSTRASPLANTE”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. BRENDA ESTEFANIA CARAVEO SALAS

DIRECTOR DE TESIS

DR. LUIS FERNANDO VELÁSQUEZ JONES



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

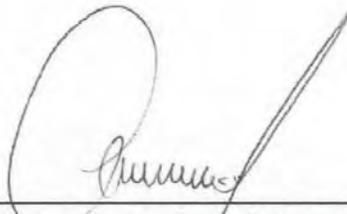
---

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



---

DIRECTOR DE TESIS : DR. LUIS VELÁSQUEZ JONES  
MEDICO ADSCRITO DEPARTAMENTO NEFROLOGIA PEDIATRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ



---

ASESOR METODOLOGICO: DR. ALFONSO REYES LOPEZ  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

## INDICE

Resumen	5
Introducción	6
Marco teórico	8
Antecedentes	26
Planteamiento del problema	28
Pregunta de investigación	28
Justificación	28
Objetivos	28
Hipótesis	29
Métodos	30
Consideraciones Éticas	31
Plan de análisis estadístico	31
Descripción de variables	32
Resultados	35
Discusión	50
Conclusión	52
Limitaciones del estudio	53
Cronograma de actividades	53
Referencias bibliográficas	54
Anexos	55

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi madre y abuela, por todo y por su ejemplo

Agradezco a Dios por la vida y por ser la luz que ilumina mis pasos.

A mis maestros por sus enseñanzas

## 1. . RESUMEN

### **Antecedentes:**

-La ciencia del trasplante renal ha progresado considerablemente en los últimos 50 años, sobre todo debido a la mejor comprensión del papel del sistema inmune en el rechazo del injerto, los mecanismos moleculares implicados en la inducción de la falla de injerto y los avances importantes en los esquemas de inmunosupresión. Algunos estudios en pacientes adultos con trasplante renal han mostrado que el tiempo en que ocurre el primer rechazo del injerto, es decir rechazo temprano versus rechazo tardío, tiene importancia en el pronóstico de la función renal en el periodo siguiente a la ocurrencia del rechazo.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es comparar la función renal de los 3 grupos de pacientes en el presente estudio y determinar cuales tuvieron mayor deterioro de la función renal durante el seguimiento. Además de conocer la incidencia de rechazo temprano y tardío postrasplante renal en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez y sus presentaciones histológicas en los pacientes que recibieron un trasplante renal de donador vivo y relacionado y ver la evolución de la tasa de filtración glomerular.

**Método:** Se realizó un estudio observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo en la población pediátrica trasplantada de donador cadavérico en el periodo comprendido entre enero de 2010 a Julio de 2015 atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**Resultados:** En el presente estudio se evaluaron un total de 57 pacientes postrasplantados de injerto renal de donador vivo relacionado, El 51% de los pacientes presentaron una media de edad de 12.5 en años  $\pm 4.44$ . El 25% de nuestros pacientes fueron riesgo alto para CMV. La media de tiempo de terapia dialítica fue de 14 meses. El 22.91% de los pacientes valorados presentaron alguna clase de rechazo agudo del injerto. Siendo los anteriores de predominio celular, representando un 12% de la población trasplantada, sin embargo representan el 92% de los rechazos tempranos reportados en nuestra muestra. Afortunadamente el 77.19% de los pacientes no presentaron rechazo agudo en los primeros 6 meses postrasplante. Se observó que 12.28% de los pacientes presentaron rechazo tardío. El 87.72% de los pacientes restantes no presentaron eventos de rechazo agudo del injerto. La tasa de filtración glomerular en los pacientes con rechazo tardío presentó mayor deterioro de la función renal a largo plazo.

**Conclusión:** En la actualidad el riesgo de presentar rechazo agudo del injerto en el primer año tras la realización del trasplante es menos del 15%. Sin embargo los episodios de rechazo agudo del injerto que ocurren, son ahora más severos que en el pasado y desafortunadamente la tasa de supervivencia del injerto por encima de 5 años ha permanecido constante. El rechazo renal tardío presenta mayor impacto deletéreo en la función renal.

Palabras clave: rechazo agudo del injerto, humoral, celular, tardío, temprano

## 2. INTRODUCCION

### El rechazo agudo del injerto

El rechazo agudo del injerto sigue siendo hasta nuestros días el mayor obstáculo, ya que como se sabe el trasplante de tejido o células de un donador que difiere genéticamente del receptor induce una respuesta autoinmune, que de no ser controlada, esta destruirá al injerto<sup>1</sup>.

En los años 60s la terapia inmunosupresora para los receptores de trasplante renal consistía en azatioprina y corticosteroides, sin embargo la presencia de fiebre y rechazo agudo eran un hallazgo común. Hoy en día este cuadro clínico prácticamente ha desaparecido, gracias a la introducción de los inhibidores de la calcineurina en los años de 1980 y al obtener una mayor compatibilidad entre los receptores y donadores<sup>2</sup>.

Asimismo, previamente la mayoría de los episodios de rechazo agudo ocurrían en meses postrasplante <sup>3</sup>. Referidos como rechazo temprano del injerto. Actualmente en estadísticas publicadas para los pacientes pediátricos recipientes de trasplante renal durante el periodo de 2005 a 2010, la incidencia del primer rechazo agudo del injerto en los primeros seis meses postrasplante fue de 2% para trasplante de donador vivo y de 3% en recipientes de donador fallecido. Sin embargo, esta incidencia aumento cerca de 10% en receptores de donador vivo y 13% en receptores de donador fallecido, en los primeros 12 meses postrasplante. Por consiguiente, un número importante de pacientes están actualmente presentando rechazo agudo del injerto después de los primeros seis meses postrasplante lo que se ha denominado rechazo tardío del injerto<sup>1</sup>.

Algunos estudios en pacientes adultos con trasplante renal han mostrado que le tiempo en que ocurre el primer rechazo del injerto, es decir rechazo temprano versus rechazo tardío, tiene importancia en el pronóstico de la función renal en el periodo siguiente a la ocurrencia del rechazo <sup>4</sup>. Así, tanto en pacientes con rechazo celular como rechazo humoral, se ha demostrado que la ocurrencia de rechazos tardíos del injerto tiene mayor impacto negativo en la conservación de una función renal estable que los rechazos tempranos<sup>4-6</sup>.

En un estudio publicado recientemente en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal, se observó que los pacientes en mayor riesgo de desarrollar rechazo tardío del injerto fueron aquellos que presentaron formación de novo de anticuerpos donado específico y aquellos con función retardada del injerto. Por otro lado, los pacientes con rechazo tardío del injerto presentaron deterioro de la función renal y menor sobrevivencia del injerto, en relación a los pacientes que no presentaron esta complicación<sup>7-8</sup>.

Debido a que existe una limitada información en nuestro medio sobre la frecuencia de rechazo del injerto en niños y adolescentes que reciben un trasplante renal de donador vivo relacionado y la influencia sobre la función renal y frecuencia de otras complicaciones, en los niños que presentan rechazo renal tardío en relación a los que presentan rechazo renal temprano, se realizó el siguiente estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo de los pacientes que en el Hospital Infantil de México Federico Gómez recibieron un trasplante renal de donador vivo relacionado.

### 3 MARCO TEORICO

#### Definición e incidencia

Se define el rechazo agudo a la asociación de deterioro de la función renal y lesiones histológicas renales compatibles con el rechazo<sup>5</sup>.

A principios de 1960, la terapia inmunosupresora utilizada para los receptores de trasplante renal consistía en azatioprina y esteroides, sin embargo el rechazo agudo del injerto, acompañado de fiebre y sensibilidad en el sitio del injerto eran hallazgos comunes<sup>9</sup>. En la actualidad el cuadro clínico anterior ha desaparecido gracias a la introducción de los inhibidores de la calcineurina en 1980, además que hoy en día se cuenta con mejor selección de compatibilidad entre donadores y receptores. El riesgo de presentar rechazo agudo del injerto a un año después del trasplante es menos del 15%. Se ha estimado que alrededor de 10% de los pacientes pediátricos que reciben un trasplante renal de donador vivo relacionado experimentarán un rechazo agudo; esta proporción se eleva a 12% en trasplante renal de donador fallecido, en ambas situaciones en el primer año postrasplante. Sin embargo, los episodios de rechazo que se llegan a presentar en nuestros días son más severos que los documentados previamente, y desafortunadamente la tasa de supervivencia del injerto mas alla de los 5 años no se ha modificado significativamente<sup>9</sup>.

En el pasado, la mayoría de los episodios de rechazo ocurrían en los primeros seis meses de postrasplante, referido como rechazo agudo temprano. De acuerdo a la OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) y SRTR (Scientific Registry of Transplant recipients) en y el año 2011, la incidencia del primer evento de rechazo agudo en los primeros seis meses fue del 2% en receptores de donador vivo del 3% en pacientes pediátricos cuyo donador fue cadavérico, y en cuanto a la incidencia de rechazo en los 12 meses postrasplante se documento de 10% en donador vivo y 13% en trasplantes de donador cadavérico. Por tanto ahora se sabe que un gran numero de pacientes pediátricos están presentando rechazo tardío del injerto, definido como la ocurrencia del primer rechazo tras haber pasado los primeros 6 meses del trasplante.<sup>3</sup>

## Clínica

A pesar de que la elevación de creatinina es un hallazgo que obliga al clínico a considerar el diagnóstico de rechazo agudo del injerto, la presencia de un rechazo subclínico, que solo es aparente mediante biopsia renal es capaz también de causar daño al injerto. Los hallazgos histológicos en la biopsia influyen el pronóstico y las opciones terapéuticas.

Los 3 mayores signos clínicos del rechazo agudo del injerto son: la presencia de fiebre, una elevación en los niveles séricos de creatinina y una disminución del gasto urinario. Sin embargo los anteriores no son considerados marcadores sensibles, afirmación que es particularmente cierta en niños pequeños, ya que el injerto de donadores adulto, puede someterse a un daño substancial antes de que sea evidente una elevación de creatinina sérica<sup>10</sup>. En adición, el rechazo subclínico puede ser similar al rechazo agudo clínico, es decir que si da manifestaciones y progresar posteriormente a nefropatía crónica del injerto. El impacto de los episodios de rechazo, han sido analizados constantemente en diferentes estudios a nivel mundial, tratando de determinar a largo plazo la repercusión en cuanto a la supervivencia del injerto, la función y la histopatología<sup>11</sup>.

En nuestro centro, se consideran las siguientes manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio para iniciar abordaje diagnóstico para rechazo agudo del injerto<sup>12</sup>.

- a) Aumento de la creatinina en suero más de 20% o 0.3 mg/dL sobre el nivel basal.
- b) Oliguria.
- c) Aumento de volumen y dolor del injerto.
- d) Ultrasonografía Doppler:
  - Disminución del flujo sanguíneo renal.
  - Aumento del índice de resistencia. Normal: 0.5-0.7.

## **Diagnostico**

La biopsia en el injerto renal constituye un reconocido método diagnóstico para la evaluación, manejo y seguimiento clínico del rechazo renal, así como para la definición del pronóstico basado en la interpretación objetiva de las diferentes alteraciones. La evaluación histopatológica de la biopsia del injerto permite establecer el tratamiento optimo y el dar una idea del pronóstico de la sobrevida del injerto<sup>14</sup>.

El rechazo subclínico se define por la evidencia histológica de rechazo, pero sin elevación de las cifras de creatinina y se presenta por lo general en los 3 primeros meses del trasplante y afecta entre un 20 y un 30 % por lo que la biopsia renal es el único método para establecer el diagnostico. La clasificación histológica del rechazo agudo del injerto de acuerdo al mecanismo inmunológico se discutirá en los apartados siguientes<sup>15</sup>.

## **Tratamiento**

Estudios actuales muestran que el tratamiento temprano de un episodio de rechazo, sea cual sea su etiología muestra mejores resultados en cuanto a la función y sobrevida del injerto.

En un estudio reportado de Qvist y colaboradores el rechazo temprano ya sea que se catalogue como clínico o subclínico, no mostro repercusión en cuanto a la sobrevida del injerto a largo plazo, en un total de 7 años posteriores a la realización del trasplante renal<sup>11</sup>. Sin embargo la incidencia de rechazo tardío presento resultados inferiores en cuanto a la variable anterior con disminución de hasta el 50% en la tasa de filtración glomerular a largo plazo<sup>7</sup>.

El tratamiento del rechazo agudo del injerto se decide de acuerdo a su etiología: humoral o celular, como posteriormente se describirá en el presente trabajo.

## **Clasificación**

Actualmente existen diversas clasificaciones del rechazo del injerto, de acuerdo al tiempo de presentación, a los cambios patofisiológicos, severidad, respuesta al tratamiento y mecanismo inmunológicos, a continuación se definen cada una de ellas.

#### Tiempo de presentación

De acuerdo al tiempo de presentación del primer evento de rechazo, se determina la siguiente clasificación:

**Rechazo Hiperagudo:** El rechazo del injerto renal que ocurre casi inmediatamente tras la liberación del pinzamiento vascular es clasificado como hiperagudo. El injerto recién colocado en el receptor aparece con moteado y placido, reflejando la deposición de anticuerpos en contra de antígenos HLA expresados en el endotelio del glomérulo y en la microvasculatura. La activación de la cascada clásica del complemento a través del injerto es seguido por la presencia de necrosis endotelial, deposición de plaquetas y coagulación local. En estos casos, el trasplante del órgano termina al remover el injerto nuevamente del organismo. Sin embargo el avance tecnológico importante que se ha desarrollado en las pruebas modernas de compatibilidad han podido detectar anticuerpos anti donador específicos antes del procedimiento quirúrgico. Por lo que en la actualidad esta clase de rechazo es prácticamente nulo <sup>16</sup>.

**Rechazo agudo temprano:** Aquel que se presenta en los primeros 6 meses postrasplante.

**Rechazo tardío:** Definido como el primer episodio de rechazo que ocurre después del primer semestre postrasplante.

**Rechazo crónico:** Es un descenso progresivo de la función renal de causa inmunológica que inicia, por convención, después del tercer mes post-trasplante. Es mediado por inmunidad celular y, no sabemos en que medida, en algunos o muchos casos, humoral.

Nefropatía crónica del injerto: Es el daño crónico (fibrosis y esclerosis) del injerto. Es un diagnóstico inespecífico y puede deberse a muchas causas, entre ellas a rechazo, toxicidad por medicamentos, infecciones, etcétera. El verdadero reto para todos es diagnosticar la causa de la NCT en cada caso, una tarea nada fácil.

### **Mecanismo inmunológico**

En cuanto al mecanismo inmunológico, se reconocen 3 clases de rechazo: el celular, el humoral o mediado por anticuerpos o aquel que tiene un componente mixto.

#### **Rechazo celular o mediado por células T**

El rechazo celular es la forma más común de rechazo agudo del injerto, es iniciada cuando los alloantígenos del donador son presentados a los linfocitos T del receptor por células presentadoras de antígenos. Las células dendríticas inmaduras que se encuentran en el injerto acarrean antígenos del donador del órgano trasplantado los nódulos linfáticos y el bazo del receptor. Durante su viaje, estos antígenos maduran a células presentadoras de antígenos. El receptor posee células dendríticas presentadoras de antígenos y estas participan y circulan a través del injerto. Las anteriores posteriormente se dirigen a los órganos linfoides en donde activan las células T del receptor. Estas células se diferencian en varios subgrupos y regresan al injerto, donde toman las células en la destrucción del órgano trasplantado<sup>17</sup>.

#### **Fisiopatología**

Las células dendríticas y los macrófagos presentan los antígenos a las células T eficientemente, más las células B pueden tener una función importante en este proceso al capturar y presentar antígenos con el uso de sus inmunoglobulinas de superficie y el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II. Incluso las células endoteliales y tubulares epiteliales pueden presentar el antígeno a células T. La sensibilización puede ocurrir en la periferia o en los órganos linfoides terciarios que se desarrollan a través del órgano trasplantado.

El complejo mayor de histocompatibilidad se basa en genes altamente polimórficos que codifican glicoproteínas que activan a las células presentadoras de antígeno para que exhiban fragmentos de antígenos a receptores localizados en células T. La mayoría de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad son ya sea clase I o clase II. Una diferencia mayor funcional entre ellas, es que las moléculas clase I presentan péptidos derivados de proteínas internas a las células T CD8 citotóxicas, en cuanto las moléculas clase II presentan péptidos derivados de proteínas extracelulares a células CD4. Por tanto el complejo mayor de histocompatibilidad codifica al sistema HLA.

### **Reconocimiento de los antígenos por las células T**

Normalmente, solamente una porción pequeña de la población de células T responde a un antígeno específico. En contraste la proporción de células que responde a lo anterior en un trasplante es de 1 a 10%. Los linfocitos T del receptor son células de antígeno y pueden censar antígenos expresados ya sea por células presentadoras de antígeno del donador a través de la vía directa o indirecta.

### **Subgrupos de Células T**

Los subgrupos de células T helper tienen distintos perfiles de citoquinas. Las células T CD4 producen citoquinas inflamatorias: interferón gamma e interleucina 2, que conducen una respuesta celular y por otra parte la interleucina 4 y 5, además de la 13 producen una respuesta humoral.

### **Coestimulación**

La activación de las células T requiere otras señales además de aquellas mediadas por el complejo mayor de histocompatibilidad, recibiendo el término de señales coestimulantes. Las células T se vuelven anérgicas cuando se presentan con un antígeno en la ausencia de esas señales. Dentro del grupo de estas moléculas se encuentran: CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2), las anteriores son ligandos para 2 receptores de la membrana de las células T: CD28 y CTLA-4. Al producirse esta unión se produce estimulación de la célula T. Hoy en día varios grupos de trabajo

buscan encontrar un inhibidor más potente para reemplazar a los inhibidores de la calcineurina por su marcada toxicidad <sup>1</sup>.

### **Células T efectoras**

Las células T median la lesión al injerto directamente a través del contacto con células epiteliales tubulares y a través de los efectos citotóxicos de las citoquinas. Por otra parte también causan daño al injerto indirectamente al activar inflamación a las células endoteliales. Las células T CD8 liberan perforina, que perfora haciendo alusión a su nombre a las membranas celulares e induce apoptosis mediada por caspasa. El ligando Fas en las células T activa Fas, un receptor localizado en el injerto induciendo también apoptosis. Además las células CD4 pueden atacar al injerto expresando antígenos menores del complejo mayor de histocompatibilidad y puede secretar factor de necrosis tumoral alfa.

En los injertos en donde se encuentra llevando a cabo un episodio de rechazo renal. Los linfocitos T infiltran y proliferan a través del espacio intersticial, donde invaden los túbulos renales causando tubulitis. Las citosinas inflamatorias producidas por las células T intersticiales activan a las células epiteliales tubulares, que en contraparte atacan a más linfocitos T al liberar aún más citoquinas. Posteriormente se produce invasión de la membrana basal del túbulo y se produce apoptosis de las células tubulares. Las células tubulares dañadas son capaces de transformarse de su fenotipo epitelial nativo a miofibroblastos promoviendo fibrosis intersticial. Necrosis de las células epiteliales tubulares la ruptura de la membrana basal causan fuga urinaria, disfunción del injerto y atrofia tubular progresiva<sup>1-2</sup>.

### **Clasificación histológica**

Se reconocen dos tipos de rechazo celular:

a) Rechazo celular agudo tubulointersticial. Es el más frecuente. Se observa intersticio edematoso e infiltrado por numerosos leucocitos, la mayoría linfocitos (CD4, CD8) con escasos monocitos y células plasmáticas. Los capilares peritubulares se encuentran dilatados y contienen linfocitos que pueden observarse migrando hacia el intersticio. Se observa tubulitis: linfocitos y monocitos infiltrando

el epitelio tubular y en la luz de los túbulos, con cambios degenerativos de las células epiteliales tubulares; se puede observar además lesión de la membrana basal tubular la cual puede estar discontinua.

b) Rechazo vascular mediado por células. Se observan linfocitos, monocitos y con menos frecuencia células espumosas que infiltran y lesionan el endotelio vascular arterial y se encuentran en la íntima vascular pero raramente se extienden hacia la muscularis. Las células endoteliales se encuentran edematizadas, a menudo vacuoladas y desprendidas de la pared vascular; no se observa habitualmente necrosis de la pared arterial.

### Clasificación Banff

Actualmente esta clasificación histopatológica, es la más aceptada a nivel mundial ya que permite estadificar el grado de daño renal, y así normar conducta a seguir de acuerdo a tratamiento<sup>18-19</sup>.

Banff IA	Infiltración intersticial significativa (más de 25% del parénquima afectado); focos de tubulitis moderada (más de 4 linfocitos por sección tubular o grupo de 10 células tubulares)
Banff IB	Infiltración intersticial significativa (más de 25% del parénquima afectado); focos de tubulitis severa (más de 10 linfocitos por sección tubular o grupo de 10 células tubulares)
Banff IIA	Arteritis de la íntima leve a moderada

Banff IIB	Arteritis de la íntima severa que compromete más de 25% del área luminal
Banff III	Arteritis transmural y/o cambios fibrinoides arteriales y necrosis de la capa media de las células lisas musculares con inflamación linfocitaria

**Tabla 1. Clasificación de Banff**

### **Tratamiento**

Generalmente los casos no complicados de rechazo celular son tratados con esquemas cortos de esteroides, usualmente llamado tratamiento en bolos. La dosis empleada se describe en la literatura típicamente dosis de 500 mg a 1gr/día de metilprednisolona intravenosa por 3 a 5 días, en adultos. En pediatría dosis de 10 a 25mg/kg/día son aceptadas, con dosis máxima de 1gr/día.

Se describe una respuesta favorable en 70% de los casos de rechazo tratados con este régimen. Una respuesta adecuada es considerada como el retorno de la creatinina a niveles basales. Sin embargo la principal complicación es la susceptibilidad a infecciones<sup>20</sup>.

### **Rechazo resistente a esteroides**

El rechazo resistente a esteroides es aquel en el cual la hay elevación persistente de la creatinina tras 5 días de haber recibido el tratamiento.

En nuestro hospital se considera lo siguiente para establecer el diagnóstico de rechazo resistente a esteroides:

Aquel Rechazo que no responde o se presenta nuevamente después del tratamiento con esteroides, considerando los siguientes criterios:

1. Cuando la creatinina en suero no disminuye dentro del 20% del valor basal en los primeros 5 días de tratamiento.
2. Otros autores han mencionado que la creatinina en el suero puede retornar a los valores basales hasta 3 a 5 días después de haber completado el tratamiento.
3. La creatinina en suero va aumentando después del día 3 de iniciado el tratamiento<sup>12</sup>.

El tratamiento para los episodios de rechazos refractarios a esteroide son establecidos en la actualidad con anticuerpos antitimocito: La Timoglobulina, una preparación de anticuerpos policlonales obtenida por medio de la inmunización de conejos con tejido linfoide humano. El producto contiene anticuerpos dirigidos contra una variedad de marcadores de las células T; después de su administración se observa depleción de los linfocitos de la sangre periférica. Sus principales complicaciones son la linfopenia, la susceptibilidad a infecciones graves y la enfermedad linfoproliferativa <sup>21</sup>.

Otro componente que se utilizó en el pasado es el OKT3, sin embargo por la alta incidencia de efectos adversos, en la actualidad prácticamente ha caído en desuso. Recientemente se han realizado estudios que proponen a la fotoféresis como una alternativa en el tratamiento del rechazo resistente a esteroide. El tratamiento profiláctico con fotoféresis en trasplante renal añadido a la inmunosupresión estándar ha mostrado mejoría de función renal a 6 meses y aumento de linfocitos T reguladores (Tregs). En cuanto a su uso en rechazo agudo refractario, los datos en la literatura son escasos y, en ocasiones, contradictorios; Horina et al. Describen 3 pacientes tratados con fotoféresis con pauta mensual, en los que no se aprecia mejoría de la función renal, volviendo los pacientes a diálisis en pocos meses. Sin embargo, pautas más frecuentes se han relacionado con mejoría de la función renal en otras publicaciones. Por tanto en el momento actual, la fotoféresis utilizada como tratamiento de rescate en casos de RA celular refractario al tratamiento convencional en trasplante renal podría ser útil. Son necesarios estudios más amplios para probar su eficacia y seguridad<sup>22</sup>.

### **Rechazo mediado por anticuerpos**

La amenaza inmunológica hacia el injerto inicia incluso antes del trasplante y asciende desde los efectos sistémicos de la muerte cerebral en caso de tratarse de un donador cadavérico o de la lesión de reperfusión – isquemia. La isquemia seguida de la reperfusión regula la expresión de antígenos HLA por el injerto y causa la liberación de una cascada de citoquinas inflamatorias y moléculas de adhesión. Este aumento de expresión de antígenos HLA intensifica la respuesta inmune e incrementa la infiltración celular del injerto, y ambos incrementan el riesgo de presentar rechazo agudo del injerto<sup>23</sup>.

### **Sistema innato inmunológico**

Las vías de inflamación regulan las moléculas innatas de lesión y agravan el proceso de rechazo a sea directamente o indirectamente a través de la activación y reclutamiento de linfocitos T. Los tejidos afectados expresan ligandos de receptores toll like, moléculas asociadas a daño de patrón molecular y otras. Los receptores toll like detectan normalmente patógenos, mas también son capaces de censar la presencia de moléculas de tejidos extraños y pueden producir factores diversos que pueden causar la maduración y la activación de células dendríticas. Estas células tienen un papel importante promoviendo el rechazo agudo del injerto. Otro elemento de la inmunidad innata, el sistema del complemento produce C3a y C5a que directamente activa las células T y células presentadores de antígeno. Por otra parte un incremento en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I en las superficies endoteliales activan las células natural Killer y células CD8<sup>1,24</sup>.

### **El donador**

Hay ciertas características del donador como la edad, la presencia de hipertensión o hipotensión, diabetes, alteraciones renales, la donación tras la muerte cardiaca y la isquemia prolongada influencia la decisión de aceptar un órgano, a su vez como en la evolución, sin embargo lo anterior disminuye en un gran porcentaje el grado de complicaciones posteriores<sup>25</sup>. Comparado con los trasplantes cuyo injerto son

obtenidos de un donador vivo, que este en óptimas condiciones, así como un tiempo mucho menor de isquemia lleva a la obtención de excelentes resultados, incluso si las diferencias genéticas y de HLA son mayores<sup>26</sup>.

### **Fisiopatología**

Los anticuerpos que pueden mediar el proceso de rechazo incluyen aquellos que se desarrollan contra las moléculas HLA, antígenos de células endoteliales, y antígenos de grupo sanguíneo ABO en las células endoteliales y glóbulos rojos. La mayoría de los receptores no tienen con anticuerpos contra moléculas HLA antes de la realización del trasplante a menos de que estos se encuentren sensibilizados por la exposición de alloantígenos a través del embarazo, transfusiones de sangre o trasplantes previos.

Los riñones que hayan sido seleccionados para el trasplante renal son rutinariamente asignados a receptores que tengan un grupo sanguíneo compatible, sin embargo los injertos incompatibles ABO han sido exitosamente trasplantados con el uso de protocolos experimentales que conlleve la remoción de anticuerpos del receptor ya sea por medio de plasmaferesis o inmunoabsorción. Una vez que ya hayan sido removidos los anticuerpos anti grupo sanguíneo pueden elevarse nuevamente tras haber realizado el trasplante, adhiriéndose a la microvasculatura y el complemento activo, más aun generalmente no dañan endotelio.

La principal característica es la disfunción rápida del injerto causada por la inflamación<sup>28</sup>. Los objetivos más importantes de los anticuerpos son los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, los cuales se encuentran en el endotelio capilar peritubular y glomerular del donador. Las células endoteliales dañadas liberan varias moléculas que causan lesión, como lo son: Factor de Von Willen Brand y selectina P, que promueven la agregación plaquetaria, citoquinas, como la interleucina 8, interleucina 1 alfa que provocan que los leucocitos se adhieran al glomérulo o a los capilares peritubulares dilatados, además de los quimioreactantes C3a y C5a. El C4d, un marcador de la cascada clásica del complemento es frecuentemente hallado en los capilares peritubulares. El C5b dispara la actividad

del complejo de ataque de membrana (C5b a C9), que provoca necrosis endotelial localizada y apoptosis, así como desbridamiento de células endoteliales de la membrana basal. En casos severos es posible encontrar microtrombos, con hemorragia y necrosis de la pared arterial e infartos.

### **Diagnostico Histopatológico**

De acuerdo a la Clasificación de Banff, como ya se mencionó, este siendo el esquema de clasificación más utilizado a nivel mundial para determinar la patología del injerto renal. El diagnostico de un episodio de rechazo renal mediado por anticuerpos se realiza mediante la combinación de hallazgos histológicos y la presencia de anticuerpos donador específicos<sup>27</sup>.

Los hallazgos típicos para el diagnóstico incluyen la presencia de arteritis, glomerulitis, capilaritis peritubular, la presencia de microtrombosis habiendo descartando otras causas y el marcador C4d positivo del endotelio capilar peritubular. La adición del componente o el rechazo vascular a la base de criterios para el diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos fue promovido por un análisis minucioso de una cohorte de pacientes del país de Francia en los cuales se identificaron un componente humoral en aproximadamente 2/3 de los pacientes con arteritis <sup>28</sup>. Por otra parte la definición del grupo Randhawa para el término de glomerulitis del trasplante aun continúa vigente<sup>29</sup>.

Por otra parte la segunda piedra angular del diagnóstico del rechazo mediado por anticuerpos es la presencia de anticuerpos antidonador específico, sin embargo aun se encuentra a consideración clínica e histopatología la integración de los criterios anteriores para realizar el diagnostico de rechazo mediado por anticuerpos. Finalmente la nueva clasificación de Banff ya no incluye el hallazgo obligatorio del depósito de la fracción del complemento C4d en los capilares peritubulares, debido a que se ha observado que de 20% hasta 50% de los rechazos renales mediados por anticuerpos pueden tener tinción de C4d negativa<sup>30</sup>.

Por tanto para realizar el diagnóstico deben estar presentes los 3 requisitos siguientes:

1. Evidencia histológica de lesión tisular aguda, incluyendo 1 o más de los siguientes:

- a) Inflamación microvascular: glomerulitis (g) >0 y/o capilaritis (ptc) >0.
- b) Arteritis íntima o transmural (v >0).
- c) Microangiopatía trombótica aguda, en ausencia de otras causas.
- d) Lesión tubular aguda, en ausencia de otras causas aparentes.

2. Evidencia de interacción actual/reciente de anticuerpos con el endotelio vascular, incluyendo al menos 1 de los siguientes:

- a) Tinción lineal de C4d en los capilares peritubulares (C4d2 o C4d3 por inmunofluorescencia en cortes congelados o C4d >0 por inmunohistoquímica en cortes de inclusión en parafina).
- b) Al menos inflamación microvascular moderada ([g + ptc] ≥2)
- c) Expresión aumentada de transcritos genéticos en el tejido de la biopsia indicativo de lesión endotelial

3. Evidencia serológica de anticuerpos donador específicos (HLA y otros antígenos)<sup>12</sup>.

### **Principios generales del tratamiento**

El tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos está basado básicamente en 2 principios: La eliminación de los anticuerpos causales del rechazo y la modulación de la inmunidad ya sea adaptativa o innata para disminuir la producción futura de nuevos anticuerpos. Por lo anterior las terapias actuales más aceptadas para combatir el rechazo humoral son:

1. Inmunoglobulina endovenosa: Se utiliza para la terapia no invasiva para unirse y posteriormente remover anticuerpos antidonador específico.

Generalmente se administra 1 gr/kg/dosis, una vez por semana por 4 semanas, siempre y cuando no haya deterioro de la función renal<sup>31</sup>

2. Plasmaferesis Por medio de este método la sangre total extraída del paciente pasa a través de un sistema extracorpóreo, el cual separa el plasma de los componentes celulares de la sangre; el plasma es removido y remplazado con una solución coloide. El componente celular regresa al paciente y el plasma es removido y con ello moléculas patogénicas como anticuerpos y complejos inmunes. En el rechazo humoral agudo se ha recomendado el recambio de 1 a 1.5 veces del volumen plasmático y 5 hasta 10 sesiones realizadas cada día o cada 48 horas<sup>32</sup>.
3. Rituximab: Adicionalmente un anticuerpo monoclonal anti CD20, rituximab es administrado a dosis de 375mg/m<sup>2</sup>sc/dosis con el fin de depletar células B así como sus precursores, por tanto depletando la producción de anticuerpos a través de mecanismos complemento-dependientes. Por otra parte se debe considerar que el rituximab no ataca directamente a las células plasmáticas que son CD20 negativas. La frecuencia de administración de rituximab varía de una a cuatro veces cada 4 semanas. En diversos estudios en la literatura se ha demostrado que la monoterapia con rituximab no disminuye los títulos de anticuerpos antidonador específico, por lo que se debe utilizar con inmunoglobulina endovenosa o terapia con plasmaferesis, para obtener una terapia efectiva<sup>33,38</sup>.

En cuanto a los casos que no muestren mejoría con la terapia anteriormente descrita, terapias experimentales han sido utilizadas obteniendo resultados aun en controversia. Un ejemplo de estas, es el bortezomib, un inhibidor de las proteasas, que inhibe directamente la producción de anticuerpos en células invitro <sup>33</sup>, lo cual lleva a la apoptosis de las células plasmáticas productoras de aloanticuerpos, consecuentemente disminuyendo niveles de anticuerpos antidonador específico. La dosis empleada generalmente es de 1.3mg/m<sup>2</sup>sc. Sin embargo se ha encontrado que el bortezomib no logra disminuir los anticuerpos por si solo <sup>34</sup>.

Por otra parte el sistema de complemento tiene un papel importante. Se han realizado hipótesis en las cuales la inhibición del complejo terminal del complemento puede también disminuir el rechazo mediado por anticuerpos. Reportes iniciales en el uso del inhibidor del complemento C5, eculizumab utilizado para tratar el rechazo humoral son prometedores <sup>36</sup>. La dosis pediátrica aún se desconoce, más se ha considerado una dosis similar a la utilizada en el síndrome hemolítico atípico (10-40 kg: 600mg, >40 kg: 900 mg). Se ha especulado incluso que el eculizimab puede revolucionar en el futuro el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos <sup>35</sup>.

### **Rechazo crónico del injerto**

El rechazo crónico del injerto es causado por la falla de mantener suficiente inmunosupresión para así controlar los linfocitos residuales anti injerto o los anticuerpos. Se caracteriza por un declive progresivo de la función del injerto, invasión del parénquima renal por células T y una persistente infiltración del intersticio por células T y macrófagos. Ocasionalmente se puede observar también proliferación del musculo liso e hiperplasia en los vasos, formando una neointima, destrucción focal de la lámina interna elástica, y finalmente una oclusión vascular.

El rechazo crónico mediado por anticuerpos, los anticuerpos anti donador específico preexistente no detectado o los anticuerpos generados tras el trasplante se depositan en el endotelio capilar. La lesión endotelial realizada a los capilares glomerulares y peritubulares causan hipertrofia celular, deposición de material fibrinoide, expansión y duplicación de la membrana basal glomerular o incluso también la interposición de células mesangiales, lo anterior se denomina glomerulopatía del trasplante. La deposición del complemento C4d en los capilares peritubulares y la multilaminación de la membrana basal pueden ocurrir también<sup>36</sup>.

Hasta el consenso Banff 2005, los cambios crónicos en los riñones trasplantados se han resumido en el término nefropatía crónica del injerto, con fibrosis intersticial y atrofia tubular como los marcadores in biopsias. Tras el trasplante, la fibrosis intersticial y la atrofia tubular se desarrollan en los primeros 12 meses como cambios

tempranos <sup>1</sup>. Los cambios catalogados como tardíos: daño glomerular y microvascular generalmente aparecen en los años posteriores.

La detección de la glomerulopatía del trasplante predice resultados desfavorables para la supervivencia del injerto. La disfunción del injerto generalmente ocurre después<sup>39</sup>. Desafortunadamente el número de estudios publicados en cuanto al tratamiento del rechazo crónico es limitado, especialmente en la población pediátrica. Se ha demostrado que la disminución rápida de los anticuerpos antidonador específicos incrementan la supervivencia del injerto <sup>23</sup>. El estudio más importante fue llevado a cabo por Toenshoff y Billing, en el cual niños con diagnóstico de rechazo humoral crónico fueron tratados con 4 dosis semanales de inmunoglobulina endovenosa a 1gr/kg seguido de una dosis de 375mg/m<sup>2</sup> de rituximab. Con el régimen anterior el promedio de disminución de la tasa de filtración glomerular de 25mls/min/1.73m<sup>2</sup> observada en los 6 meses pretratamiento fue revertida hacia un incremento de 21mls/min/1.73m<sup>2</sup> en los 6 meses posteriores (22). Sin embargo aún la glomerulopatía crónica del injerto es la principal causa de pérdida del injerto en la actualidad.

## **Otros patrones de rechazo del injerto**

### **Rechazo vascular**

Las características histológicas del rechazo vascular incluyen la infiltración de vasos por células mononucleares, apoptosis de las células endoteliales y la síntesis de proteínas de la matriz y colágenos por miofibroblastos de la íntima. Las células T CD4 y CD8 y macrófagos, invaden el subendotelio y la íntima de las arterias por la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) El rechazo vascular es una condición severa que no responde a la terapia con esteroides sino que requiere un potente anticuerpo antilinfocito o la administración de la globulina antitimocito.

## **Rechazo agudo tardío**

El rechazo agudo que se presenta tardíamente es usualmente una condición severa y difícil de revertir, con un alto riesgo subsecuente de desarrollar pérdida del injerto. Las características principales de esta clase de rechazo son la inflamación inmune activa y el daño crónico tubulointersticial, que generalmente involucran un anticuerpo dirigido. Se puede desarrollar en los injertos de receptores con un alto grado de inmunidad contra el trasplante o en aquellos que reciben cantidades disminuidas de inmunosupresión por diferentes y diversas causas como el diagnóstico de actividad cancerígena, infección severa o la falta de adhesión al tratamiento<sup>4</sup>.

Adicionalmente los episodios de rechazo tardío son difíciles de diagnosticar, tratar, y son más frecuentes entre la población pediátrica. Algunos de los factores de riesgo que han sido asociados a contribuir al desarrollo de estos son: infecciones virales, incluyendo citomegalovirus, virus de Epstein Barr, destete o mala adhesión a la inmunosupresión y el retiro de terapia esteroidea, por otra parte también la han sido implicados los HLA tipo II. Los anteriores factores de riesgo no han sido definidos en la población pediátrica<sup>1,4,7</sup>.

#### 4. ANTECEDENTES

La ciencia del trasplante renal ha progresado considerablemente en los últimos 50 años, sobre todo debido a la mejor comprensión del papel del sistema inmune en el rechazo del injerto, los mecanismos moleculares implicados en la inducción de la falla de injerto y los avances importantes en los esquemas de inmunosupresión<sup>1</sup>.

Con el advenimiento de la terapia de inducción y medicamentos inmunosupresores utilizados en el tratamiento de mantenimiento como el tacrolimus y el micofenolato, la incidencia de rechazo agudo del injerto en el primer año postrasplante, de acuerdo al último informe del NAPRTCS, ha caído a alrededor de 16% para los pacientes pediátricos trasplantados entre 2007 a 2010; la incidencia antes de 1990 era de 69%<sup>2</sup>.

Asimismo, previamente la mayoría de los episodios de rechazo agudo ocurrían en meses postrasplante<sup>3</sup>. Referidos como rechazo temprano del injerto. Actualmente en estadísticas publicadas para los pacientes pediátricos recipientes de trasplante renal durante el periodo de 2005 a 2010, la incidencia del primer rechazo agudo del injerto en los primeros seis meses postrasplante fue de 2% para trasplante de donador vivo y de 3% en recipientes de donador fallecido. Sin embargo, esta incidencia aumento cerca de 10% en receptores de donador vivo y 13% en receptores de donador fallecido, en los primeros 12 meses postrasplante. Por consiguiente, un número importante de pacientes están actualmente presentando rechazo agudo del injerto después de los primeros seis meses postrasplante lo que se ha denominado rechazo tardío del injerto<sup>1</sup>.

Algunos estudios en pacientes adultos con trasplante renal han mostrado que el tiempo en que ocurre el primer rechazo del injerto, es decir rechazo temprano versus rechazo tardío, tiene importancia en el pronóstico de la función renal en el periodo siguiente a la ocurrencia del rechazo<sup>4</sup>. Así, tanto en pacientes con rechazo celular como rechazo humoral, se ha demostrado que la ocurrencia de rechazos tardíos del injerto tiene mayor impacto negativo en la conservación de una función renal estable que los rechazos tempranos<sup>4-6</sup>.

En un estudio publicado recientemente en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal, se observó que los pacientes en mayor riesgo de desarrollar rechazo tardío del injerto fueron aquellos que presentaron formación de novo de anticuerpos donado específico y aquellos con función retardada del injerto. Por otro lado, los pacientes con rechazo tardío del injerto presentaron deterioro de la función renal y menor sobrevivencia del injerto, en relación a los pacientes que no presentaron esta complicación<sup>7-8</sup>.

Debido a que existe una limitada información en nuestro medio sobre la frecuencia de rechazo del injerto en niños y adolescentes que reciben un trasplante renal de donador vivo relacionado y la influencia sobre la función renal y frecuencia de otras complicaciones, en los niños que presentan rechazo renal tardío en relación a los que presentan rechazo renal temprano, se realizó el siguiente estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo de los pacientes que en el Hospital Infantil de México Federico Gómez recibieron un trasplante renal de donador vivo relacionado.

## **5. DEFINICION DEL PROBLEMA**

Actualmente en México, la insuficiencia renal crónica, es un problema de salud pública, el cual genera costos muy altos en el sistema de salud, siendo el trasplante renal la mejor opción terapéutica ya sea de donador vivo relacionado o cadavérico. El rechazo agudo del injerto así como la glomerulopatía crónica del injerto son complicaciones frecuentes del trasplante renal representando el mayor obstáculo para el trasplante de órgano sólido exitoso, a causa del efecto en la disminución de la sobrevivencia del injerto.

Actualmente en nuestro centro, siendo este referencia nacional, no se cuentan con registros acerca de la incidencia del rechazo agudo del injerto en receptores que recibieron trasplante de órgano sólido de donador vivo relacionado, por lo que se considera de suma importancia la evaluación de la evolución de la función del injerto así como los factores predictores involucrados en el desarrollo de episodios de rechazo a corto y largo plazo.

En varios estudios se ha descrito que la presentación de los episodios de rechazo agudo tardíos tiene mayor severidad y mayor influencia sobre la vida del injerto a largo plazo, por

lo que se considera importante valorar lo anterior en la población pediátrica de nuestro instituto.

## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la incidencia de rechazo agudo del injerto, tanto temprano como tardío en los pacientes trasplantados de injerto renal de donador vivo relacionado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo de Enero del 2010 a Junio 2015?

¿Cuál es la clase de rechazo, que causa mas deterioro de la función del injerto a largo plazo?

## **7. JUSTIFICACION**

Debido a que existe limitada información en nuestro medio sobre la frecuencia de rechazo del injerto en niños y adolescentes que reciben un trasplante renal de donador vivo relacionado y la influencia sobre la función renal y frecuencia de otras complicaciones, en los niños que presentan rechazo renal tardío en relación a los que presentan rechazo renal temprano, se realizó el siguiente estudio a fin de evaluar los posibles factores de riesgo precipitantes para su desarrollo y disminución de la sobrevida del injerto.

## **8. OBJETIVOS**

### **General:**

-El objetivo de este estudio es comparar la función renal de los 3 grupos de pacientes en el presente estudio y determinar cuales tuvieron mayor deterioro de la función renal durante el seguimiento.

### **Específicos:**

-Conocer la incidencia de rechazo temprano y tardío postrasplante renal en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez y sus presentaciones histológicas en los pacientes que recibieron un trasplante renal de donador vivo y relacionado.

-comparar la función renal

-Conocer las principales complicaciones asociadas y evaluar su posible asociación con el desarrollo de rechazo temprano y tardío.

## **9. HIPOTESIS**

El desarrollo episodios de rechazo agudo al injerto condiciona una mayor morbimortalidad y deterioro de la función renal, representando una menor sobrevida del injerto renal a largo plazo, en comparación con pacientes que no presentaron esta complicación, además se considera que los pacientes que presentaron rechazo renal tardío tienen más deterioro de la función renal a largo plazo.

## 10. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo en la población pediátrica trasplantada de donador vivo relacionado en el periodo comprendido entre enero de 2010 a Julio de 2015 atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se estudiarán los niños y adolescentes quienes recibieron un trasplante renal de donador vivo relacionado durante el periodo comprendido entre 2010 a 2015, atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Los trasplantes renales de donador vivo relacionado realizados en 2015 serán evaluados y vigilados prospectivamente durante un periodo de 12 meses.

Los pacientes serán divididos en tres grupos: el Grupo 1 incluirá los pacientes con diagnóstico de rechazo temprano del injerto, definido como el rechazo celular o humoral que se presenta, en los primeros seis meses después del trasplante: El grupo 2 aquellos que presentan el rechazo celular o humoral después de los seis meses, hasta 12 meses del trasplante; el grupo 3 estará conformado por los pacientes que no presentaron ningún tipo de rechazo en los primeros 12 meses postrasplante.

En los receptores del trasplante renal se investigaran los datos siguientes: edad, sexo, índice de masa corporal, causa de la insuficiencia renal crónica terminal, en diálisis o sin procedimientos de diálisis, método de diálisis al momento del trasplante, grupo sanguíneo, serologías para citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y virus BK y otros antecedentes de importancia clínica: hipertensión arterial, hiperlipidemia, cardiopatía, uropatía, metabolismo óseo etc.

En los pacientes donadores vivos relacionados se investigara: grado de parentesco (padres o hermanos), edad, sexo, peso, índice de masa corporal, presión arterial y resultados de la tipificación del HLA ( si comparten uno o dos haplotipos) y resultados de la prueba cruzada y el tiempo de isquemia fría y caliente.

Los exámenes de laboratorios a ser registrados del expediente del donador incluyeron los siguientes: en suero o sangre: grupo sanguíneo, creatinina, BUN, serologías, y en orina el examen general de orina.

Se investigaron los siguientes parámetros para el registro de lo sucedido en el periodo transoperatorio: posición del trasplante, es decir extraperitoneal o intraperitoneal, transfusiones: albumina, sangre total, plasma u otros, hipotensión o hipertensión transoperatoria y manejo, uso de aminas vasopresoras, hemorragia y volumen calculado e inicio de diuresis: (tiempo y volumen).

Por otra parte se realizó un registro cuidadoso de la evolución en la primera semana postrasplante y la situación final antes del alta del departamento. Para lo anterior se llevó cuenta de: síntomas generales, presión arterial, volumen urinario (ml/m<sup>2</sup>sc/hr) creatinina sérica y cálculo de la velocidad de filtración glomerular. La función renal fue evaluada mediante la determinación de creatinina y estimación de la velocidad de filtración glomerular.

Se registró a si mismo los exámenes de laboratorio en sangre y orina realizados durante su internamiento, así como los resultados del estudio de ultrasonografía renal y en su caso biopsia renal.

Finalmente se registró el tratamiento medicamentoso e inmunosupresión recibido durante este primer internamiento postrasplante. También se documentó la evolución hasta un año después del diagnóstico del rechazo celular o humoral postrasplante, cabe mencionar se enfocó especial atención en las comorbilidades durante el periodo de seguimiento.

## **11. CONSIDERACIONES ETICAS**

En esta investigación no se requirió consentimiento informado para la toma de información, ya que posee las características de los estudios de investigación clasificados sin riesgo según el artículo 17 del capítulo 1 de la Ley General de Salud en materia de investigación. Por otra parte en ningún momento de este estudio se infringió contra la confidencialidad del expediente clínico.

## **12. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La información obtenida se analizó utilizando el programa Stata (Statta Inc Texas, USA) y en el programa Excel 2013 para Windows. Se empleará estadística descriptiva. Medidas de tendencia central y dispersión para las variables demográficas. Para variables dicotómicas se utilizará regresión múltiple. Para variables continuas regresión logística.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

**\*CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Cualquier paciente de 0 a 18 años de ambos sexos, que recibieron un trasplante de donador vivo relacionado durante el periodo comprendido entre 2010 y 2015 atendidos en el departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**\*CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Pacientes receptores de trasplante renal de donador cadavérico

**\*CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:** Aquellos pacientes que fueron trasplantados de donador vivo relacionado y no contaban con todos los datos para la realización del estudio.

### -TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se seleccionó la muestra por conveniencia y se estudiaron los pacientes que fueron trasplantados durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2010 a Julio de 2015. En total se documentó la evolución de 57 pacientes durante el periodo ya mencionado.

## 13. DEFINICION DE VARIABLES

Variable	Definición Metodológica	Escala de Medición	Descripción de variable
Rechazo	Fenómeno complejo caracterizado por un trastorno renal de índole estructural y funcional, consecuencia de una respuesta inmune activa del receptor.	Tipo de rechazos: Rechazo Celular Rechazo Humoral Mixto	Ordinal
TFG	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la capsula	Se mide por fórmula standard: ml/min/1.73	Cuantitativa CONTINUA

	de Bowman. Se mide en ml/min.		
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento. Se expresa en años.	Años y meses	Cuantitativa CONTINUA
Genero	Clasificación de individuos por sexo.	Masculino  Femenino	Cualitativa  DICOTOMICA
Riesgo para CMV	Riesgo que presenta una persona para presentar infección por Citomegalovirus.	Tipos de riesgo:  Alto: Donador IgG positivo, Receptor IgG negativo  Intermedio: Donador y receptor positivo	ORDINAL
Causa de la ERC	Procesos capaces de producir Enfermedad Renal Crónica.	Causa de etiología: Desconocida  Uropatía  Esclerosis Glomerular  Nefritis Lupica  Tumor de Wilms  Nefropatía por IgA  Púrpura de Henoch Schönlein	NOMINAL

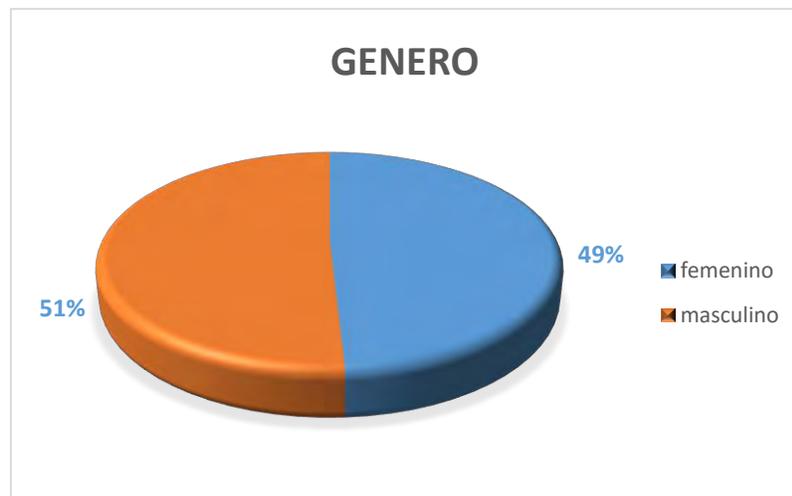
Terapia de sustitución renal	Tratamiento sustitutivo renal que cumple como principal función la depuración a nivel renal	Prediálisis Diálisis Peritoneal Hemodiálisis	NOMINAL
Hemotipo	Tipo de sangre	O+ A+ B+	NOMINAL
Terapia de inducción	Manejo inmunosupresor previo al trasplante para prevenir el rechazo al injerto.	Esquemas utilizados: Basiliximab/MMF/Metilprednisolona  Daclizumab/MMF/Metilprednisolona	NOMINAL
Terapia de mantenimiento	Manejo inmunosupresor posterior al trasplante que previene el rechazo al injerto.	Esquemas utilizados: MMF/PDN/Tacrolimus MMF/PDN/Ciclosporina Azatioprina/PDN/Tacrolimus	NOMINAL
Complicaciones	Fenómeno que sobreviene en el curso de una enfermedad y que agrava el pronóstico de la misma.	Se miden por el tipo de complicaciones: Quirúrgicas Obstructivas NTI NTA Infecciosas	NOMINAL

Tiempos de isquemia	Tiempo transcurrido desde la extracción del órgano del donador hasta la repercusión del injerto en el receptor, se conocen dos tipos: Fría y Caliente.	Se miden en horas y minutos:  Fría: Desde pinzamiento de aorta en donador hasta que injerto sale del hielo.  Caliente: Desde que sale del hielo hasta que es injertado en receptor	NOMINAL
Creatinina	Producto final de metabolismo del fosfato de creatinina que se excreta por orina.	Se mide en plasma en mg/dls. Se hará en tres tiempos:  Inicial  24 Hrs  48 Hrs  Basal	NOMINAL
Donador	Persona que al haber cumplido con características de edad, peso, morbilidades, etc., realiza de manera altruista la donación de un órgano o tejido.	Edad  Creatinina	CONTINUA  DISCRETA  NOMINAL  DICOTOMIC  A

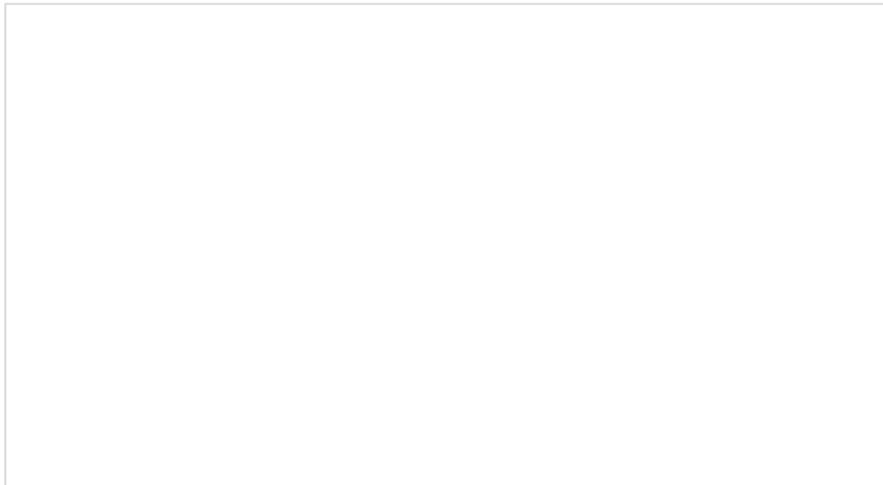
## 14.RESULTADOS

### *Características Demográficas:*

En el presente estudio se evaluaron un total de 57 pacientes postrasplantados de injerto renal de donador vivo relacionado, en un periodo comprendido entre Enero del 2010 a Junio 2015, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. El 51% de los pacientes presentaron una media de edad de 12.5 en años  $\pm 4.44$  (mínima de 2 años y máxima de 18). Por otra parte también se describió el hemotipo de cada paciente. A continuación se muestran los datos demográficos.



Grafica 1. Poncentajes según el género de la población estudiada. n=29 masculinos, n=28 femeninos.



Grafica 2. Frecuencia de edades de los receptores por grupo etario.

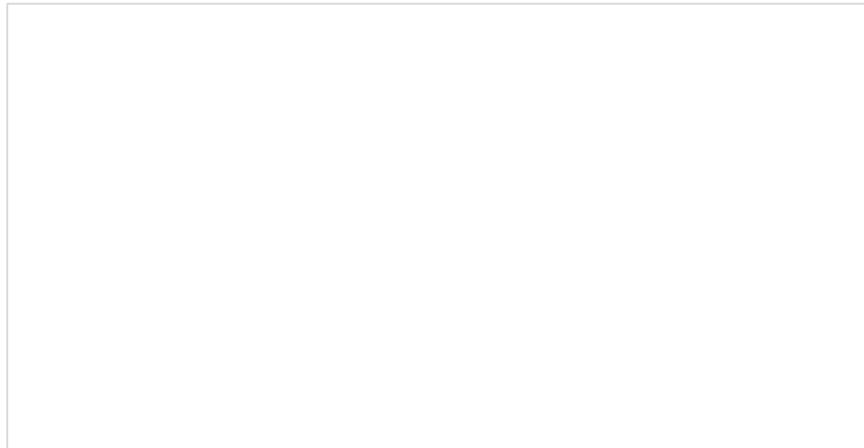
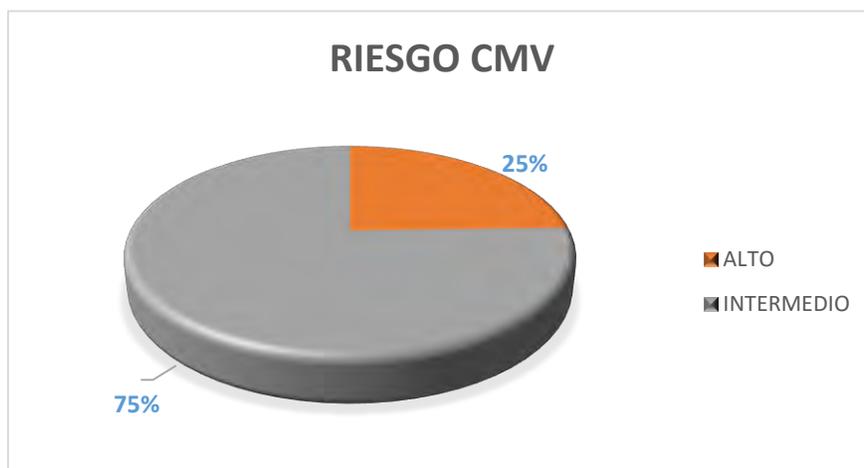


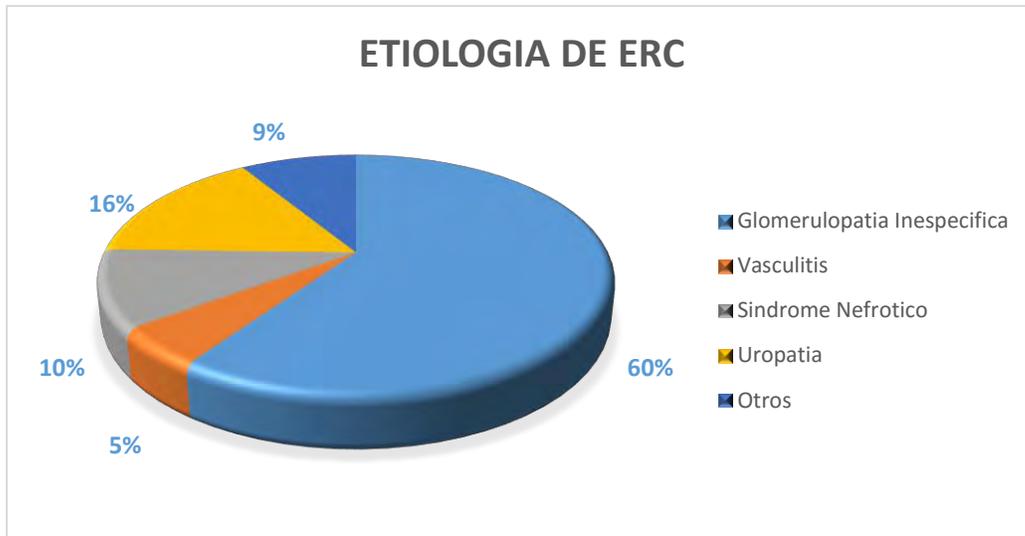
Grafico 3. Porcentaje de frecuencia del hemotipo de los receptores de trasplante renal

Se evaluó a cada paciente con serologías en relación a las de su donador, catalogándolos en riesgo alto o intermedio para Citomegalovirus. Se presentan los resultados a continuación. El 100% de los pacientes con riesgo alto, recibieron terapia endovenosa con ganciclovir por 2 semanas, posteriormente 6 meses de profilaxis con valganciclovir.



Grafica4. Riesgo para CMV. N=43 riesgo intermedio n=14 riesgo alto

Se catalogó a los pacientes de acuerdo a la etiología de la causa renal crónica. Siendo más frecuentes la etiología desconocida y en segundo lugar las uropatías.



Grafica 5. Etiología enfermedad renal crónica. Etiología desconocida n=34, vasculitis=3 síndrome nefrótico/GEFS= 6, uropatía= 9 Otras causas = 5

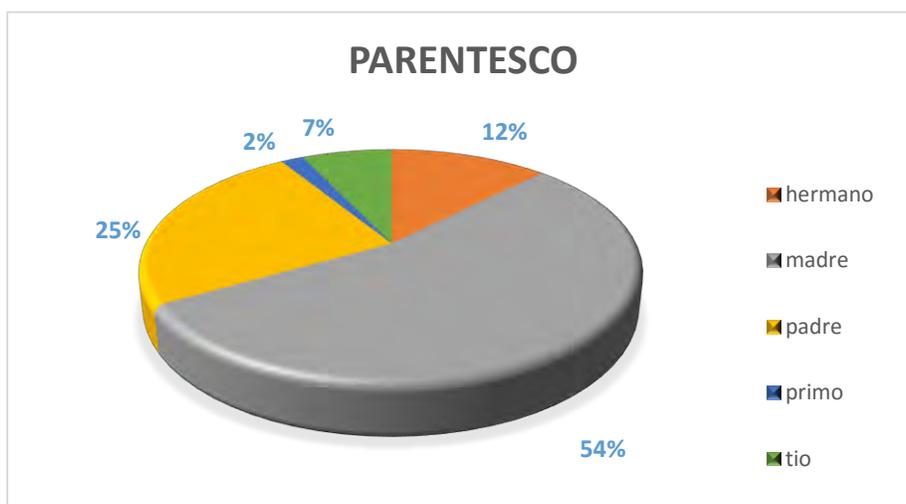
#### *Diálisis*

Se catalogó a los pacientes en 3 grupos de acuerdo a la terapia dialítica pretrasplante. Catalogando a los pacientes en pre diálisis como aquellos que no contaban con terapia de reemplazo renal al momento del trasplante. Del total de los 57 pacientes, n=23 en diálisis peritoneal, n=26 hemodialisis y n=8 no contaban con terapia dialítica.



Grafica 6. Método de diálisis en porcentaje.

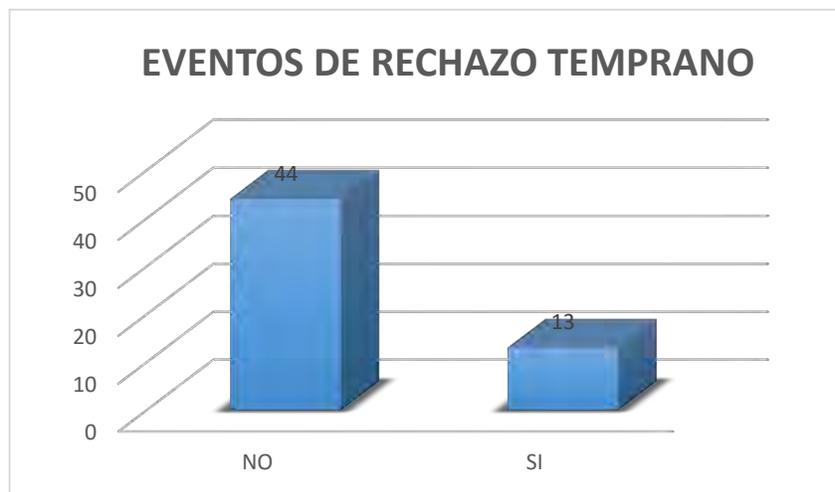
En cuanto al donador, se valoraron las variables de edad, creatinina pretrasplante y el parentesco que tenían en relación con el receptor. Encontrando una media de edad de  $35.54186 \pm 8.220337$ . Siendo el máximo valor de 62 años y mínima de 19. Por otra parte encontramos una creatinina media de  $1.145614 \pm 1.344177$ . Se presentan a continuación los porcentajes del parentesco.



Grafica 7. Relación entre receptores y donadores de trasplante renal

A continuación se presentan los resultados acerca de los hallazgos encontrados en los pacientes postrasplantados en el primer semestre de evolución postrasplante.

El 22.91% de los pacientes valorados presentaron alguna clase de rechazo agudo del injerto. Siendo los anteriores de predominio celular, representando un 12% de la población trasplantada, sin embargo representan el 92% de los rechazos tempranos reportados en nuestra muestra. Afortunadamente el 77.19% de los pacientes no presentaron rechazo agudo en los primeros 6 meses postrasplante.



Grafica 8. Pacientes que presentaron rechazo en primer semestre y la población que no lo presento.



Grafico 9. Porcentajes de clases de rechazo vs pacientes sin rechazo agudo del injerto

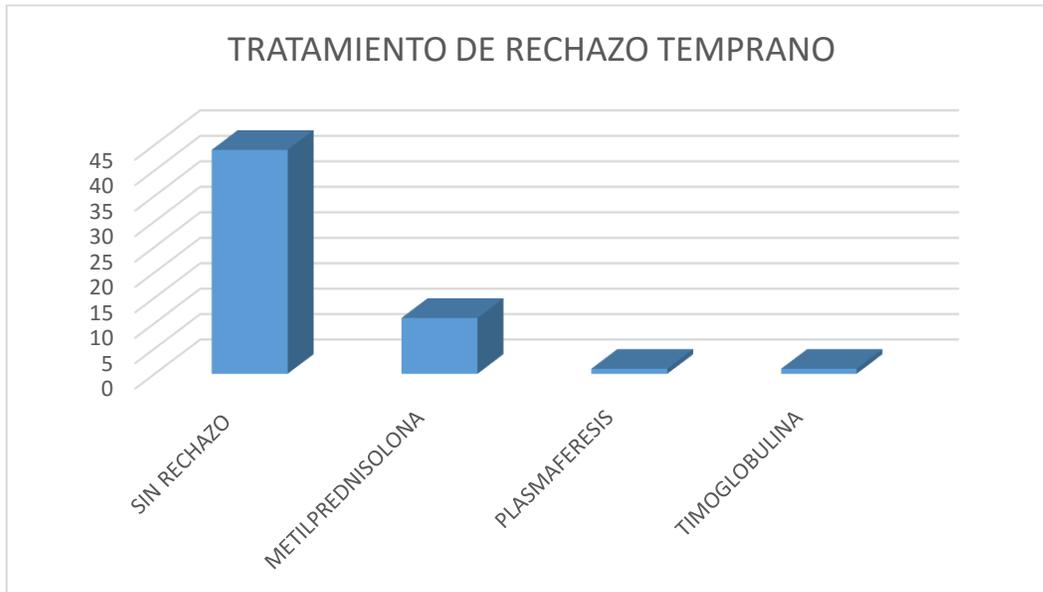


Grafico 10. Tratamiento otorgado a los pacientes con diagnóstico de rechazo agudo del injerto en el primer semestre postrasplante

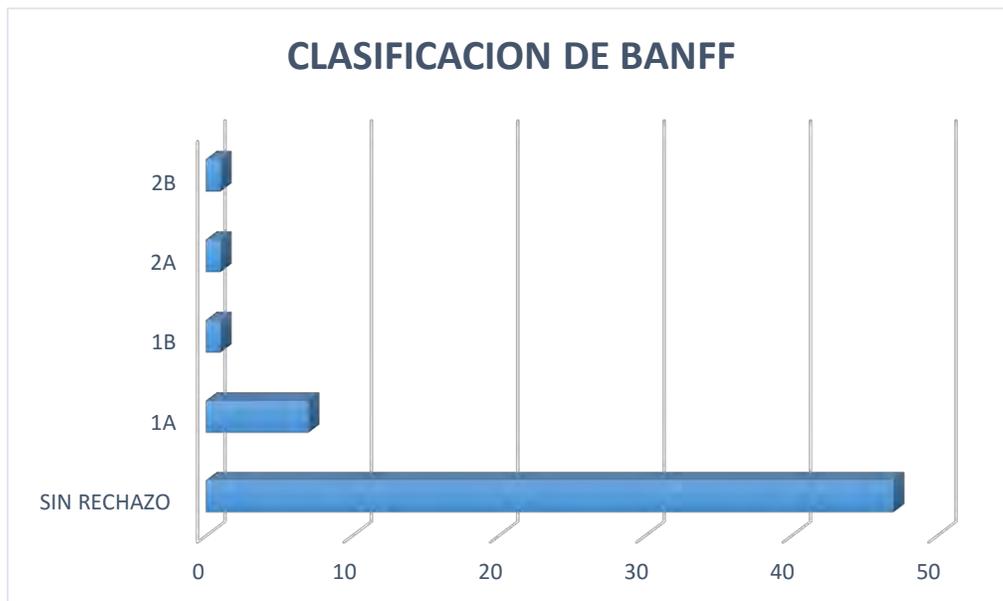
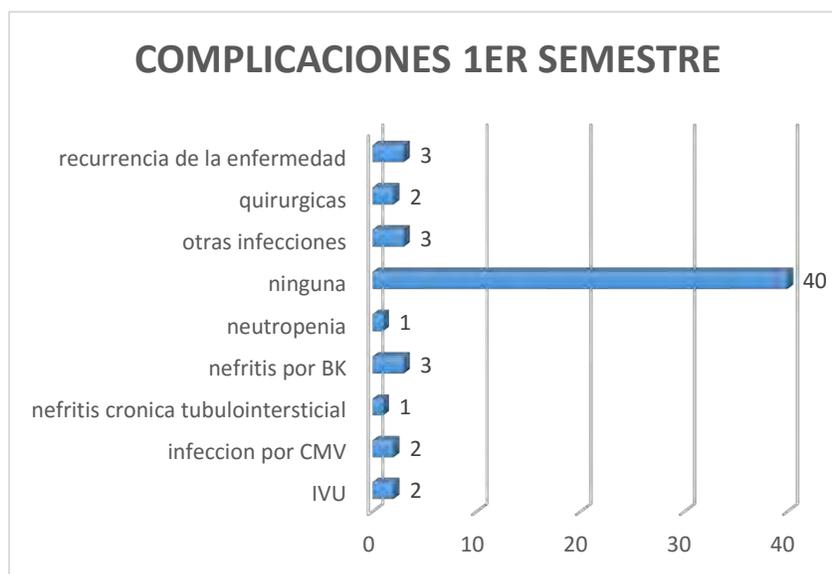


Grafico 11. Clasificación de los hallazgos histopatológicos. Según la clasificación de Banff.

En cuanto a las infecciones características de los pacientes trasplantados. La incidencia fue la siguiente.



Grafica 12. Infecciones diagnosticadas en el primer semestre postrasplante n=2 BK, n=2 CMV n=54 Sin infección



Grafica 13. Complicaciones registradas en los pacientes postrasplantados, en el primer semestre postrasplante

Por otra parte, se presentan los hallazgos encontrados en cuanto a la evolución del segundo semestre postrasplante. En esta ocasión se observó que 12.28% de los pacientes presentaron rechazo tardío. El 87.72% de los pacientes restantes no presentaron eventos de rechazo agudo del injerto. En cuanto a la clasificación, los 7 rechazos diagnosticados, el 100% se catalogaron como celulares, y recibieron tratamiento con metilprednisolona. Posteriormente se presentan los resultados de acuerdo a la clasificación histológica de Banff. Por otra parte el 10.5% de los pacientes presentaron infecciones en el segundo semestre postrasplante. A continuación el esquema gráfico.

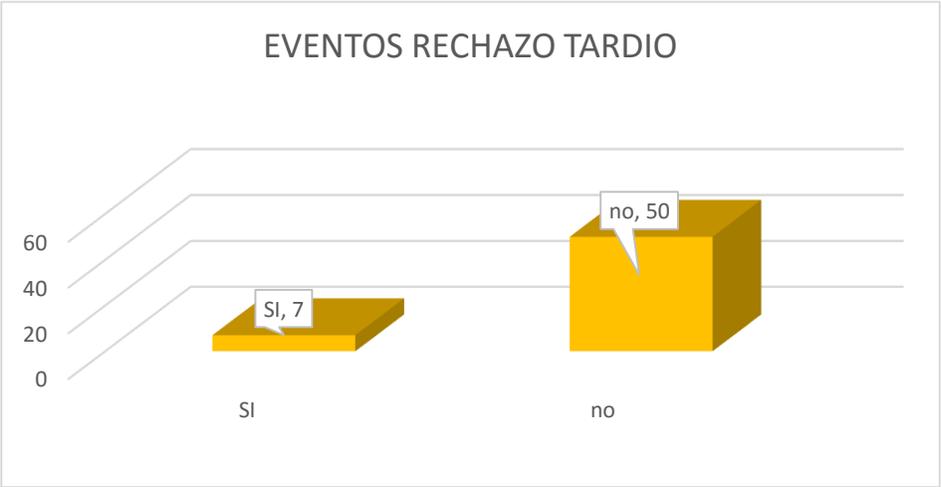


Grafico 14. Eventos en frecuencia de rechazos tardíos

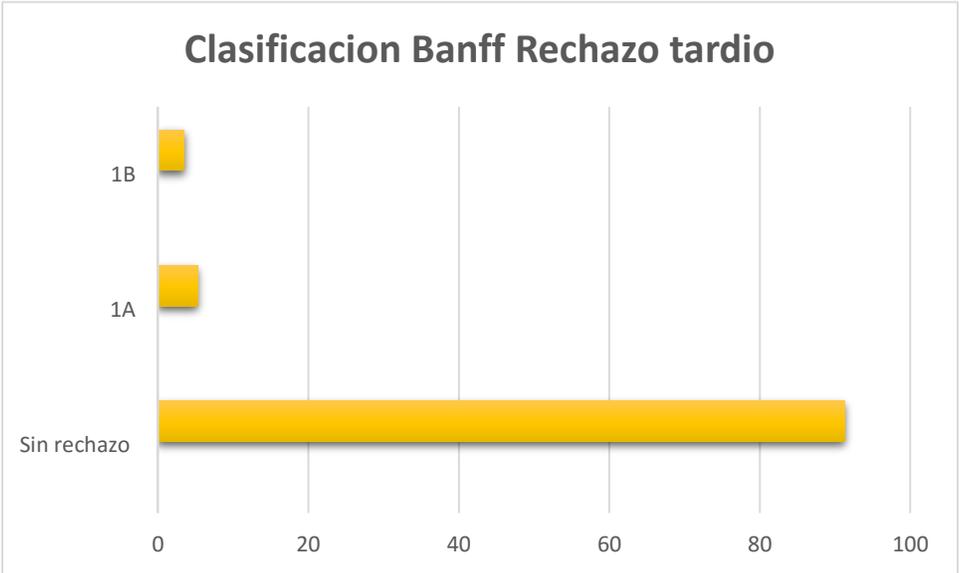
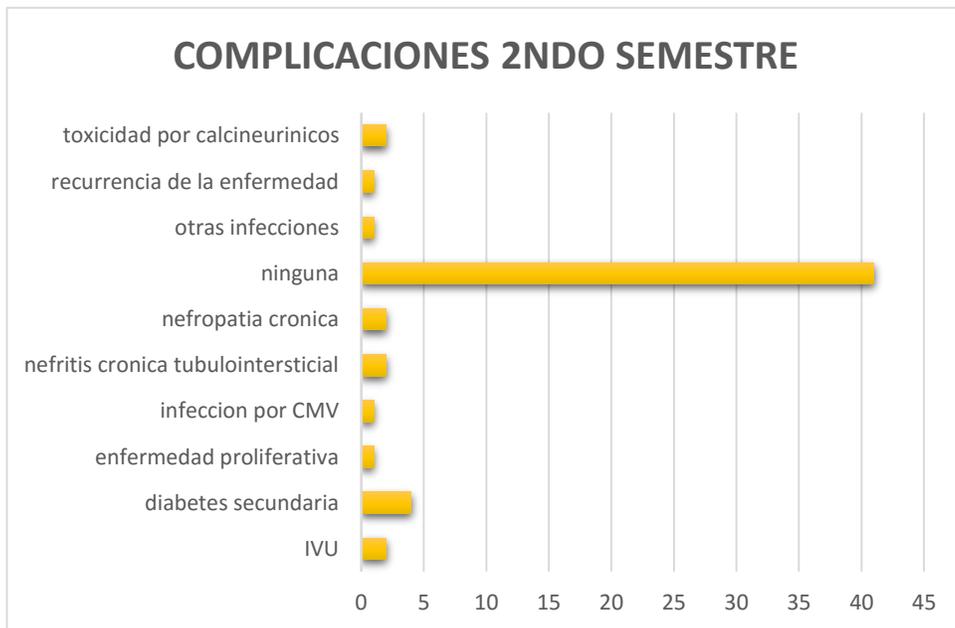


Grafico15. Clasificación histológica de rechazos tardíos. N=3 IA, n=2 1B



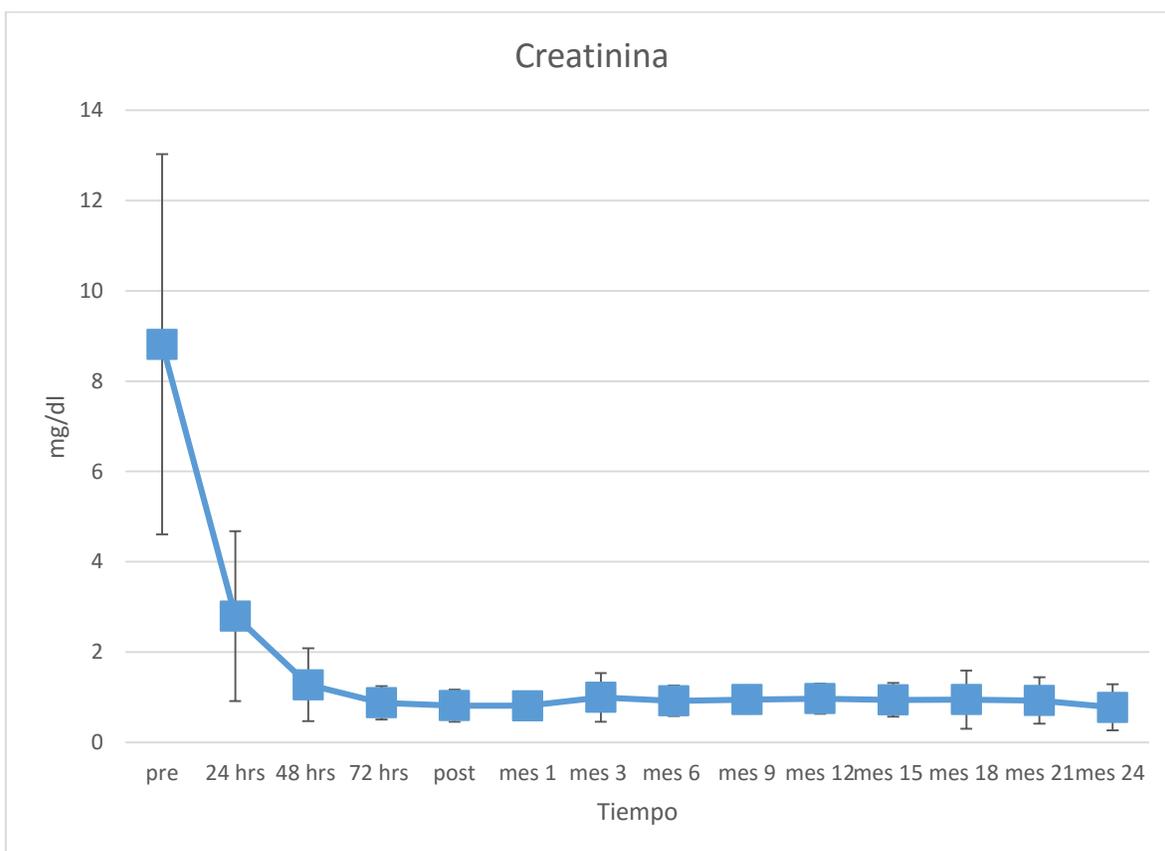
Grafica 16. Infecciones en porcentaje de pacientes trasplantados en segundo semestre.

N=2 BK, n=3 CMV, n=1 EB

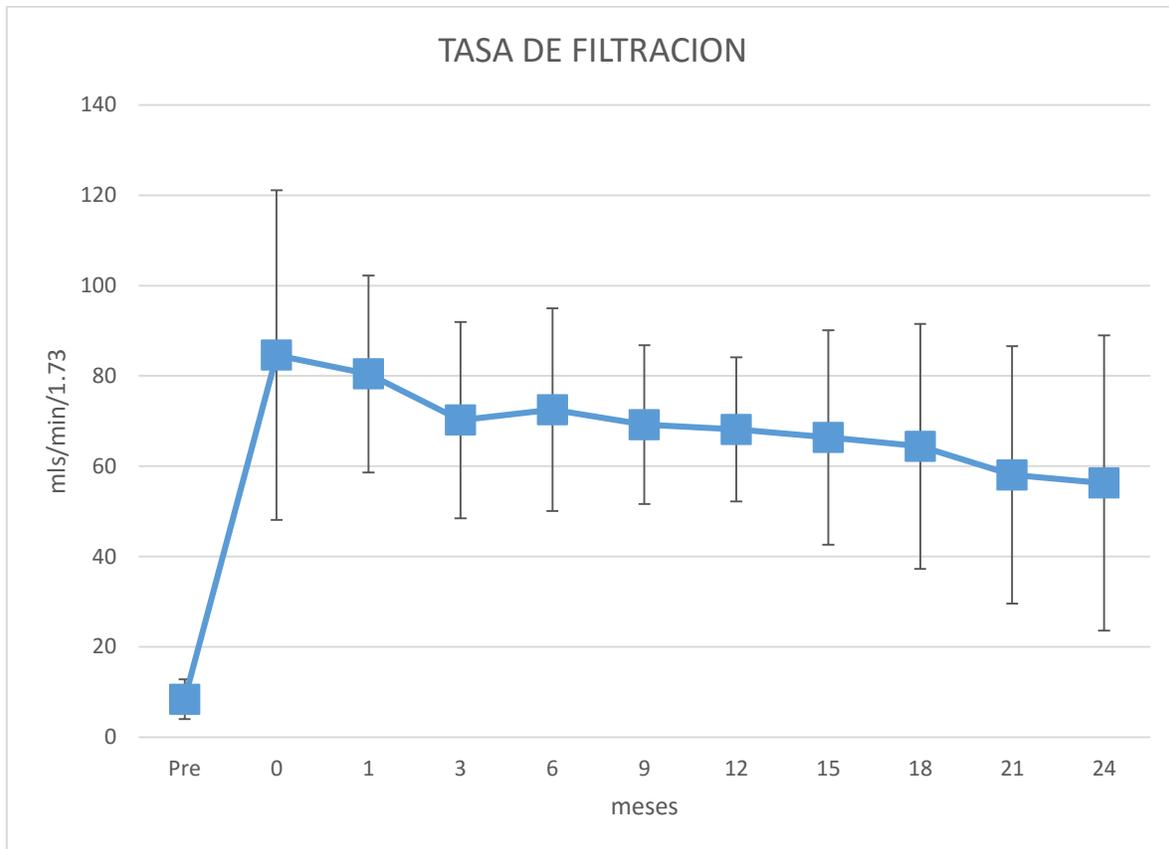


Grafica 17. Complicaciones registradas de los pacientes postrasplantados en el Segundo semestre

A continuación se presenta la evolución de la función renal de los pacientes postrasplantados durante un seguimiento de 24 meses en total postrasplante. Se observa la curva de niveles de creatinina con respecto al tiempo de trasplante, a su vez se analiza la tasa de filtración glomerular utilizando la formula Swartz, Bedside modificada.



Grafica 18. Evolución de los niveles de creatinina sérica con respecto a tiempo pos trasplante



Grafica 20. Evolución de la tasa de filtración glomerular en la población postrasplantada, iniciando desde la tasa de filtración pretrasplante, así como sus niveles en cuanto al tiempo.

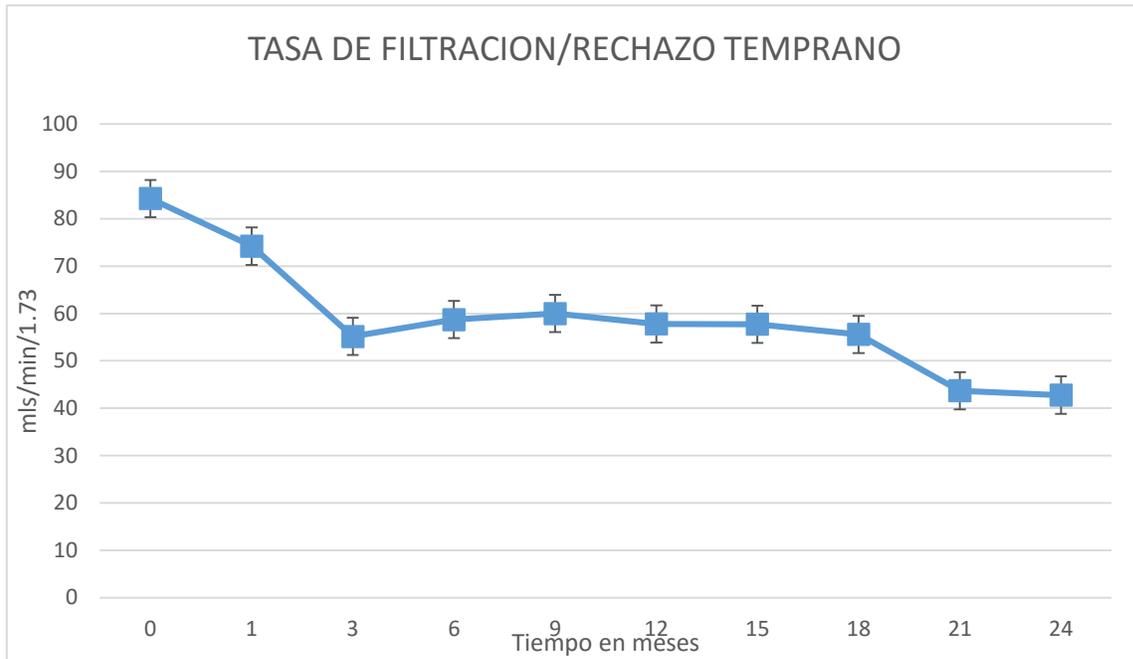
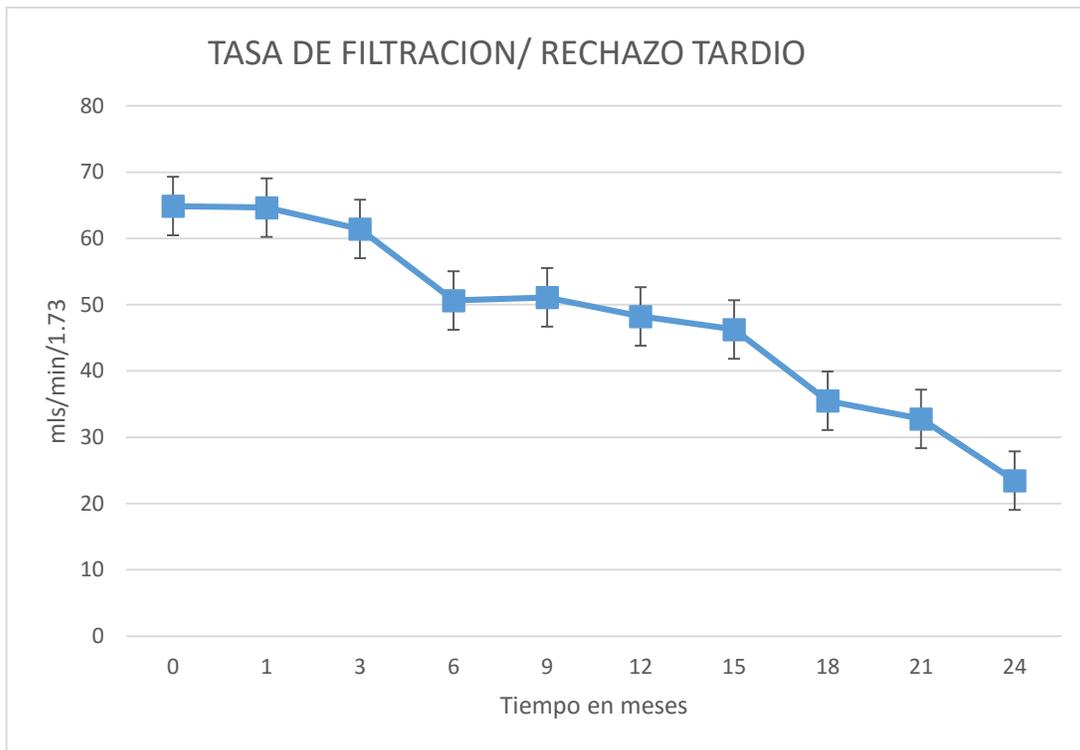


Grafico 21. Evolución de la tasa de filtración glomerular en los pacientes postrasplantados que presentaron rechazo del injerto en el primer semestre postrasplante



Grafica 22. Evolución de la tasa de filtración glomerular en pacientes postrasplantados, que presentaron rechazo del injerto en el segundo semestre postrasplante

## 15 DISCUSION

Actualmente en la literatura se menciona en niños que la causa más común son las malformaciones urológicas<sup>38</sup>.

Sin embargo en el presente estudio se encontró que siendo representado por 54.9% de los pacientes se catalogaron como etiología desconocida, sin embargo se atribuyen estos hallazgos por el grupo etario predominante del estudio, siendo este adolescentes, como se sabe en el anterior el predominio de causa de enfermedad renal crónica son las glomerulopatías, siendo la razón por la cual se justifica la etiología desconocida, ya que la mayoría de los paciente lamentablemente acuden a recibir atención hospitalaria ya cuando cuentan con datos de cronicidad y no es posible realizar biopsia renal por la atrofia concomitante.

Por Otra parte con respecto a la modalidad de terapia de reemplazo renal, diversos estudios reportados en la literatura, realizan afirmaciones hipotéticas acerca de la evolución del injerto postrasplante de acuerdo a modalidades utilizadas, ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis, En el estudio de Caliskan y colaboradores se encontró que no hubo datos ni estadística significativa para recomendar el uso de una cierta modalidad de diálisis pretrasplante ya que en ambos grupos hubo una evolución similar en el periodo postrasplante <sup>38</sup>.

En cuanto a nuestro estudio no encontramos correlación acerca de la incidencia de rechazos agudos al injerto y el método de diálisis postrasplante, así como se reporta evolución similar en ambos grupos concordando con el estudio previamente citado, siendo nuestra media de tiempo de diálisis antes de recibir trasplante renal de 14 meses.

Por otra parte en el presente estudio consideramos importante valorar la relación o parentesco entre donadores y receptores a que todos nuestros pacientes tuvieron pruebas cruzadas negativas. Se atribuye a la tasa tan baja de rechazos humorales, sin embargo cabe mencionar que solo se diagnosticó durante el periodo de tiempo establecido la presencia de rechazo humoral en 1 paciente, este recibió todo el manejo establecido por la literatura, como ya se mencionó en la parte pertinente del estudio. Obteniendo resultados favorecedores<sup>32</sup>.

En cuanto a los objetivos principales del estudio, encontramos que la incidencia de rechazo a nivel global fue de 22%, siendo este rechazo temprano del injerto y 12% e rechazo tardío.

De acuerdo al último informe del NAPRTCS, ha caído a alrededor de 16%, sin embargo en nuestra institución se detectó una incidencia total por arriba de 6%, a pesar de que en el presente estudio no se detectaron la presencia de anticuerpos antidonador específico, y la incidencia de humoral sin embargo esta debajo de los estudios reportados. Eid et al reporta en su trabajo una incidencia de 15% de rechazo humoral, en el periodo tardío, mientras por nuestra parte no se detectó ninguno y solo se reportó el 1.75% en el periodo temprano. A su vez comparándolo con este estudio importante a que se realizó en pacientes trasplantados pediátricos el número de rechazos por paciente varió de 1 a 3, por nuestra parte concordamos con esta cifra también en nuestro centro. Otra parte importante es que también encontramos que no hubo correlación en cuanto a la incidencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria y la tasa de rechazos. Y finalmente tuvimos una tasa de infecciones similar en cuanto a las típicas en pacientes trasplantados, reportadas en 8% a 10% que concuerda con nuestros resultados.

Por parte de la incidencia en cuanto a la clasificación histológica de Banff, el rechazo que más se repitió en cuanto a nuestros pacientes trasplantados, fue 1A, también como lo reporta la literatura.

Otro apartado es que efectivamente se comprobó la hipótesis ya que aquellos pacientes que presentaron rechazo tardío tuvieron un mayor decremento de la tasa de filtración glomerular con respecto a la tasa de filtración obtenida inicialmente tomando en cuenta la creatinina basal en comparación a los pacientes que solo tuvieron rechazo temprano, sin embargo aquellos pacientes que tuvieron más deterioro de la función renal comparten el factor de haber presentado más de 2 rechazos en el primer año y infecciones en su predominio BK, dichos portadores por ser el tratamiento del anterior considerado difícil y con relativa poca respuesta, resulta sumamente deletéreo para la función renal a largo plazo.

## **16 CONCLUSIONES**

En la actualidad el riesgo de presentar rechazo agudo del injerto en el primer año tras la realización del trasplante es menos del 15%. Sin embargo los episodios de rechazo agudo del injerto que ocurren, son ahora más severos que en el pasado y desafortunadamente la tasa de supervivencia del injerto por encima de 5 años ha permanecido constante.

A pesar de los avances tecnológicos y mejoría en el manejo, la respuesta aloinmune aún sigue siendo el mayor obstáculo para la obtención de un trasplante renal exitoso, así como la sobrevida del injerto. El rechazo del injerto abarca mucho más que la respuesta de células T. Otros elementos incluyen el sistema innato inmune de las células natural killer, macrófagos y complemento, el sistema inmune y respuesta adaptativa, las células intrínsecas del injerto como el endotelio etc. A su vez el rechazo mediado por anticuerpos es reconocido como un contributor importante que desafortunadamente va en alza para la lesión tardía del injerto.

Las terapias actuales se encuentran enfocadas a las etapas tempranas o iniciales de la activación de las células T, y esta estrategia ha logrado minimizar el desarrollo de episodios de rechazo temprano. Sin embargo, aún se necesita implementar nuestro entendimiento de los mecanismos involucrados en la disfunción crónica del injerto así como el desarrollo de mejores tratamientos para prevenir la pérdida del injerto y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. A su vez se considera se necesitan más estudios que profundicen en el estudio y entendimiento de los factores de riesgo asociados a rechazo agudo del injerto para así prolongar la sobrevida del injerto.

## 17 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En cuanto a las limitaciones de este estudio, se entiende la disponibilidad de expedientes clínicos, ya que se trataron de 3 expedientes que no se encontraron en bodega de dicho departamento, por lo que no fue posible incluir los datos correspondientes. Por otra parte dado que la mayor parte de la muestra poblacional correspondió a adolescentes, no fue posible realizar seguimiento completo en cuanto al tiempo establecido inicialmente de 24 meses en el presente estudio, ya que 6 pacientes del estudio fueron dados de alta tras haber cumplido la mayoría de edad, tras haber cumplido un año postrasplante. A su vez 1 paciente abandono seguimiento en nuestra institución, por lo que tampoco fue posible recabar los datos correspondientes.

## 18 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
<b>Delimitación del tema</b>	X											
<b>Selección de bibliografía</b>	X	X	X	X	X							
<b>Elaboración de protocolo</b>	X	X	X									
<b>Búsqueda y revisión de expedientes</b>						X	X	X				
<b>Análisis de resultados</b>									X	X	X	
<b>Escritura de tesis</b>										X	X	X
<b>Entrega de tesis</b>												X

## 19 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1451-62.
2. Meseguer Carmen García, Santandreu Anna Vila. *Trasplante Renal Pediatrico. Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:435-53.
3. Gupta G, Jawdeh BGA, Racusen LC, et al. Late antibody-mediated rejection in renal allografts: outcome after conventional and novel therapies. *Transplantation.* 2014; 97 1240-1246.
4. Eid L, Tuchman S, Moudgil A. Late acute rejection: Incidence, risk factors, and effect on graft survival and function. *Pediatr Transplant.* 2014; 18: 155-162.
5. Danovitch GM. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. En: Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation.* Fifth ed. Philadelphia: Wolters Kluwer – Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 77-126.
6. -Sijpkens YWJJJ, Doxiads ILN, Mallat MHK, de Fijter JW, Bruijn JA, Class FHJ, Pait LC, “Early versus late acute rejection episodes in renal trasplantation”, *Transplantation,* 2003; 75: 204-8.
7. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med.* 2014; 371: 549-558.
8. Feltcher JT, Nankivell BJ, Alexander SI. Chronic allograft nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1465 -1471.
9. Arvizu-Hernández M., Morales-Buenrostro LE, Vilatoba-Chapa M., Mancilla-Urrea E, Uribe-Urbe N., Avila-Casado MC, de Leo C, Arvizu A, Gonzalez JL, Torres J., Gabilondo B., Correa Rotter R., Alberú J., “Time of occurrence of kidney acute antibody mediated allograft rejection/acute celular rejection and cell senescence: Implications for function outcome”, *Transplant Proc.,* 2010; 42:2486-92
10. Francesc Moreso, Marta Carrera, Montse Goma, Miguel Hueso, Joana Sellares, Jaume Martorell, Josep M. Gringó, and Daniel Serón,, “Early subclinical rejection as a risk factor for late chronic

11. Qvist E. et al. Early Treatment of acute rejection gives favorable long term function after renal transplantation in small children. *Pediatr Transplantation* 2007; 11: 895-900
12. Velásquez Jones, Valverde Rosas, Del Moral Espinosa, Romo Vázquez, Franco Álvarez, Medeiros Domingo. Protocolo de trasplante renal 2015. Departamento de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil de México Federico Gómez
13. Batal I, Lunz JG III, Aggarwal N, Zeevi A, Sasatomi E, Basu A, Tan H, Shapiro R, Randhawa P (2010) A critical appraisal of methods to grade transplant glomerulitis in renal allograft biopsies. *Am J Transplant* 10:2442–2452
14. Sun Q, Liu ZH, Ji S, Chen J, Tang Z, Zeng C, Zheng C, Li LS, “Late and early C4d-positive acute rejection: “Different clinico-histopathological subentities in renal transplantation”. *Kidney Int.* 2006, 70: 377-83.
15. Walsh RC, Brailey P, Girit A, Alloway RR, Shields ER, Wall GE, Sadaka BH, Cardi M., Tevar A., Govil A, Mogilishetty G., Roy-Chaudhury P., Woodle ES. “Early and late acute antibody-mediated rejection differ immunologically and in response to proteasome inhibition”, *Transplantation.* 2011; 91: 1218-26.
16. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, Verine J, Beuscart T, Nochy D, Bruneval P, Charron D, Delahousse M, Empana JP, Hill GS, Glotz D, Legendre C, JouvenX(2013) Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet* 381:313–319
17. Ingulli Elizabeth. Mechanism of cellular rejection in transplantation. *Pediatr Nephrol* (2010) 25:61–74 Matas AJ. Impact of acute rejection on development of chronic rejection in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2000; 4: 92–9
18. O Sun, Z-H Liu, S Ji, J Chen, Z Tang, C Zeng, C Zheng and LS Li, “Late and early C4d positive acute rejection: Different clinico-histopathological subentities in renal transplantation”, *Kidney International*, 2006, 70:377-383. Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA (2011) Clinical aspects on intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 11:196–202

19. Mubarak, M., & I Kazi, J. (2013). Evolution of the diagnostic criteria of antibody-mediated rejection of renal allografts: Banff classification updates. *Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension*, 27(3), 137-142.
20. Morris, P., & Knechtle, S. J. (2013). *Kidney transplantation-principles and practice*. Elsevier Health Sciences.
21. Filler, G., Huang, S. H. S., & Sharma, A. P. (2011). Steroid-resistant acute allograft rejection in renal transplantation. *Pediatric Nephrology*, 26(5), 651-653.
22. Fernández, E. J., López, C., Ramírez, A., Guerra, R., López, L., Fernández, F., ... & García-Cantón, C. (2015). Role of photopheresis in the treatment of refractory cellular rejection in kidney transplantation. *Nefrología (English Edition)*.
23. Kranz B, Kelsch R, Kuwertz BE, et al. Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2014; 26: 1149-1156.
24. Clatworthy MR (2011) Targeting B cells and antibody in transplantation. *Am J Transplant* 11:1359–1367
25. Carlos Arroyo, Fernando Gabilondo, “Estudio del donador vivo para trasplante renal”, Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán, Revista de Investigación Clínica, Vol 57:2, abril 2005, 195-205.
26. -P. Martín, P. Errasti, “Trasplante Renal”, An. Sist. Sanit. Navar. 2006;29:2, 79-92.
27. Christina Dörje, Karsten Midtvedt, Hallvard Holdaas, Christian Naper, Erick H. Strom, Ole Oyen Torbjorn, Leivestad, Tommy Aronsen, Trond Jenssen, Linda Flaa Johsensen, Jorn Petter Lindahl, Anders Hartmann, and Anna Varberg Reisaeter. “Early versus late acute antibody-mediated rejection in renal transplant recipients” *Clinical and translational research*, 2013; 96: 79-84.
28. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O’Connell PJ, Allen RD, Chapman JR (2003) The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 349:2326–2333
29. Carter CE, Benador NM. Therapeutic plasma exchange for the treatment of pediatric renal disease in 2013. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 35-50.
30. Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, Stegall MD (2008) Transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 8:492–496
31. Jordan SC, Toyoda M, Vo AA (2011) Regulation of immunity and inflammation by intravenous immunoglobulin: relevance to solid organ transplantation. *Expert Rev Clin Immunol* 7:341–348

32. EverlyMJ, Everly JJ, Arend LJ, Brailey P, Susskind B, Govil A, RikeA, Roy-Chaudhury P, MogilishettyG, Alloway RR, TevarA, Woodle ES (2009) Reducing de novo donor-specific antibody levels during acute rejection diminishes renal allograft loss. *Am J Transplant* 9:1063–1071
33. Sberro-Soussan R, Zuberl J, Suberbielle-Boissel C, Legendre C (2010) Bortezomib alone fails to decrease donor specific anti-HLA antibodies: even after one year post-treatment. *Clin Transpl* 2010: 409–414
34. Gonzalez-Roncero F, SunerM, Bernal G, Cabello V, ToroM, Pereira P, Angel Gentil M (2012) Eculizumab treatment of acute antibodymediated rejection in renal transplantation: case reports. *Transplant Proc* 44:2690–2694
35. Legendre C, Sberro-Soussan R, Zuber J, RabantM, Loupy A, Timsit MO, Anglicheau D (2013) Eculizumab in renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 27:90–9
36. Dart AB, Schall A, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Birk PE (2010) Patterns of chronic injury in pediatric renal allografts. *Transplantation* 89:334–340
37. Billing H, Rieger S, Ovens J, Susal C, Melk A, Waldherr R, Opelz G, Tonshoff B (2008) Successful treatment of chronic antibodymediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 86:1214–1221
38. Kusztal M, Koscielska-Kasprzak K, Gdowska W, Zabinska M, Myszkka M, Klak R, et al. Extracorporeal photopheresis as an antirejection prophylaxis in kidney transplant recipients: Preliminary results. *Transplant Proc.* 2011;43:2938–40
39. John R. Lee, Heejung Bang, Darshana Dadhania, Choli Hartono, Meredith J. Aull, Michael Satlin, Phyllis August, Manikkam Suthanthira and Thangamani Muthukumar, “Independent Risk Factors for Urinary Tract Infection and for Subsequent Bacteremia or Acute Cellular Rejection: A single-Center Report of 1166 Kidney Allograft Recipients”, *Clinical and Translational Research*, 2013: 96:8.
40. Meyrier A. Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Clin Pract Nephrol.* 2005; 1: 44-54

## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_ Edad de Trasplante \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Tiempo en diálisis \_\_\_\_\_ Trasplante renal previo \_\_\_\_\_

Método de ultima diálisis \_\_\_\_\_

#### TRASPLANTE:

Fecha: \_\_\_\_\_

Examen físico : Peso \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_ Grupo sanguíneo \_\_\_\_\_

Riesgo CMV \_\_\_\_\_ V EB \_\_\_\_\_ V BK \_\_\_\_\_

Comorbilidades :: \_\_\_\_\_

#### DONADOR

Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_ Parentesco \_\_\_\_\_

TA \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

#### HLA Y PRUEBAS CRUZADAS :

Grupo sanguíneo: \_\_\_\_\_ Crea \_\_\_\_\_ BUN \_\_\_\_\_

Serologías HA \_\_\_\_\_ HB \_\_\_\_\_ HC \_\_\_\_\_ CMV \_\_\_\_\_

VEB \_\_\_\_\_ VIH \_\_\_\_\_ VDRL \_\_\_\_\_ PPD \_\_\_\_\_

#### EXAMEN GENERAL DE ORINA

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

#### TRASPLANTE

Posicion del riñon: \_\_\_\_\_

Tiempo de isquemia: Fria \_\_\_\_\_ Caliente \_\_\_\_\_

Problemas en transoperatorio:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

FUNCION RENAL: EVOLUCION INTERNAMIENTO : DIAS

DIAS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sintomas											
TA											
Volumen urinario											
Hb/Hct											
Leucocitos											
Plaquetas											
BUN											
Creatinina											
TFG											
Ac. Urico											
TGO/TGP											
Ca/P											
Niveles FK											
EGO: Hematuria											
Proteinuria											
Cilindros											
USG renal											
Biopsia renal											
Prednisona											
Tacrolimus											

EVOLUCION 12 MESES

Micofenolato														
MES	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Síntomas														
Vol. Urinario														
TA														
Hb/Hct														
Leucocitos														
Plaquetas														
BUN														
Creatinina														
VFG														
Ac urico														
TGO/TGP														
Ca/P														
Niveles FK														
EGO														
Urocultivo														
RECHAZO														
Inf. Urinarias														
Inf. CMV														
Inf. VEB														

Inf. VBK													
Otras infecciones													

SEGUIMIENTO

MES	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Síntomas													
Vol. Urinario													
TA													
Hb/Hct													
Leucocitos													
Plaquetas													
BUN													
Creatinina													
VFG													
Ac urico													
TGO/TGP													
Ca/P													
Niveles FK													
EGO													
Urocultivo													
RECHAZO													

Inf. Urinarias													
Inf. CMV													
Inf. VEB													
Inf. VBK													
Otras infecciones													