



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR
FUNCION RETARDADA DEL INJERTO RENAL EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS TRASPLANTADOS DE DONADOR FALLECIDO**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

**DR.PABLO ARTURO VALLEJO AGUDELO
DIRECTOR DE TESIS: DR.TEODORO SAUL VALVERDE ROSAS**

Ciudad de México, Febrero de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DRA. REBECA GOMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADEMICO

TUTOR

DR. TEODORO SAUL VALVERDE ROSAS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

CO-TUTOR

DR. LUIS VELAZQUEZ JONES
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

CO-TUTORA

DRA. ANA CATALINA ALVAREZ ELIAS
MEDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA Y LABORATORIO DE
NEFROLOGIA Y METABOLISMO MINERAL Y OSEO.

DEDICATORIAS.

A mi esposa, mi futura hija, padres y hermanos quienes con su apoyo tanto moral como emocional hicieron posible que lograra culminar con éxito este viaje lleno de emociones indescriptibles y experiencias inolvidables, con riqueza intelectual y desarrollo profesional. A mis maestros y compañeros de residencia quienes aportaron todos un granito de arena en mi formación como nefrologo pediatra a todos ellos gracias.

ÍNDICE

DEDICATORIAS.	3
ÍNDICE	4
1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	6
3. MARCO TEÓRICO	7
3.1. INCIDENCIA	7
3.2. FACTORES DE RIESGO	8
3.3. DIAGNÓSTICO	11
3.4. TRATAMIENTO	15
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
6. JUSTIFICACIÓN	19
6.1 MÉDICA	19
6.2 CIENTÍFICA	20
6.3 ECONÓMICA	20
7. OBJETIVOS	20
7.1. OBJETIVO GENERAL	20
7.2. OBJETIVO ESPECIFICOS	20
8. HIPÓTESIS	20
9. MÉTODOS	21
10. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
11. RESULTADOS FINALES	23
12. DISCUSIÓN	28
13. CONCLUSIÓN:	29
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	30
15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	31

1. RESUMEN

FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR FUNCIÓN RETARDADA DEL INJERTO RENAL EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE DONADOR FALLECIDO.

Introducción: La Función Retardada del Injerto (FRI) es una complicación inmediata en receptores de donador fallecido, de aparente carácter multifactorial tanto de donadores como de receptores, sin que se le hayan atribuido causas inmunológicas.

A pesar de los avances que se han suscitado en décadas en la ciencia del trasplante renal, aún no se ha llegado a determinar las causas de FRI, pero si se ha llegado a relacionar el rol crucial de la isquemia-reperfusión en la fisiopatología de la FRI .

Durante el paso de los años, han existido varias definiciones de la FRI, hasta el momento se han aceptado dos acepciones que la identifican: en primer lugar se la define como el requerimiento de diálisis dentro de la primera semana posterior al trasplante.(4) En segundo lugar se define como el no descenso de la creatinina por debajo del 50% de la creatinina con la ingresó a quirófano.

Existe evidencia clínica y experimental, qué asegura que existen factores en los donadores renales como tipo de muerte cardíaca o cerebral, manejo en cuidados intensivos previos a deceso, uso de medicación vasoactiva, necesidad de reanimación cardiopulmonar, tiempo de isquemia desde la procuración del órgano hasta la implantación del mismo. Así también factores que se creen que dependen del receptor como manejo de tensiones arteriales y uso de medicación durante el transoperatorio.

El presente estudio espera aportar datos al entendimiento de esta eventualidad del postrasplante inmediato. En la realización de esta tesis se estudiaron factores de riesgo tanto de donador como de receptor, de la evolución de creatinina y uso de diálisis durante la primera semana postquirúrgica hasta su egreso hospitalario.

Objetivo: Determinar la frecuencia de función retardada del injerto en pacientes trasplantados de donador fallecido, en el Hospital Infantil de México, en el periodo de Enero 2010 a Junio 2016.

Diseño: Estudio observacional, longitudinal, retrolectivo, comparativo.

Material y métodos: Se realizo recolección de datos derivados del expediente clínico, de pacientes pediátricos, operados de trasplante renal de donador fallecido, en el periodo de tiempo Enero 2010 a Junio 2016 en el Hospital Infantil de México, con seguimieto a un año. Los puntos de seguimiento de la función renal al mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses.

Resultados: Se comprobó que la frecuencia de función retardada del injerto renal fue de 27%, lo que constituye un problema importante en el pronóstico y seguimiento de la función renal en pacientes operados de trasplante renal de donador fallecido. se puede observar que el donador fallecido con creatinina menor a 1.1 mg/dl/1.73 m²SC, es protector para presentar la condición de FRI en un 70%. Por otro lado un tiempo de isquemia mayor a 12 horas incrementa el riesgo hasta 6 veces más de presentar Función retardada del injerto.

Conclusiones: La FRI es potencialmente evitable tomándose medidas para mejorar las condiciones como es el caso de uso de aminas, el uso de albúmina y mejorar las condiciones hemodinamicas y electroliticas cuando sea necesario, con una diálisis adecuada pretrasplante, lo anterior requiere de un esfuerzo multidisciplinario del equipo de trasplante, hospital de donación, equipo de procuración y al momento del injerto.

Palabras clave: Trasplante renal, función retardada, enfermedad renal crónica, rechazo.

2. INTRODUCCIÓN

Todos los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en avanzada o en terapia sustitutiva deberán ser considerados para trasplante renal, el cual es una terapia de sustitución renal que constituye una de las principales soluciones a la problemática de la enfermedad renal crónica en adultos y niños. (1)

A pesar de los avances en esta ciencia y de nueva medicación inmunosupresora que ha disminuido substancialmente la incidencia de los rechazos tanto agudos como crónicos, celulares y humorales, aún existen complicaciones tempranas y tardías posterior al injerto renal.

Dentro de las complicaciones tempranas observamos la Función Retardada del Injerto (FRI), definida como la necesidad de diálisis en la primera semana posterior al trasplante ó la no disminución de la creatinina por debajo del 50% de su valor inicial a las 48 horas posterior al trasplante, la cual no debe confundirse con otra complicación conocida como Función lenta del Injerto (FLI), que constituye el no descenso del valor de creatinina durante las primeras 24 horas del injerto.

La función retardada del injerto (FRI) es una de las complicaciones tempranas del trasplante renal (TR) y se relaciona con una mayor incidencia de rechazo agudo (RA), así como a una menor supervivencia del injerto renal. La incidencia reportada de FRI oscila entre 2 y 29%. Múltiples factores de riesgo han sido asociados a FRI: el uso de inotrópicos en el donante, el tiempo prolongado de isquemia fría, la muerte encefálica no traumática (cerebrovascular), edad mayor a 55 años, antecedente de hipovolemia en el receptor, trasplante previo, anticuerpos preformados anti-HLA, etc. (2)

Han existido múltiples definiciones de la FRI, así como se han realizado muchos estudios incluso de nuevos métodos para diagnosticarla, basados en la histología del injerto, biomarcadores séricos y urinarios, genéticos, o el uso de imágenes. El gold estándar de estos medios de diagnósticos incluyó; necesidad de diálisis después del trasplante, biopsia con necrosis tubular aguda, no descenso de la creatinina menos de un 10% durante tres días consecutivos y que no descienda la creatinina a menos de 1,1 mg/dl desde el primer a quinto día postrasplante. (2,3)

La FRI presenta una frecuencia variable de 4 al 10% en trasplantes de donador vivo y 5 al 50% en trasplantes de donador fallecido, se cree que esta entidad empeora las condiciones de manejo del postrasplante ya que deben descartarse varias patologías que pueden provocar un descenso de la creatinina, así también se ha demostrado que predispone con mayor frecuencia a la aparición de rechazo agudo y crónico, incrementa el riesgo de nefropatía del injerto y disminuye la sobrevida del injerto provocando una pérdida prematura del mismo. (3)

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) se realizó el primer trasplante renal en niños en Latinoamérica en 1967 y desde el 2010 hasta junio del 2016 se han realizado 80 trasplantes renales de donación cadavérica y hasta el momento no se han obtenido estudios ni datos estadísticos de incidencia y prevalencia de pacientes con Función Retardada del Injerto, lo cual nos motivó a realizar la investigación y seguimiento de los pacientes a un año de su trasplante, contando como premisa la predisposición que tienen los pacientes que presentaron FRI a presentar alta frecuencia de rechazo agudo y crónico, y pobre sobrevida del injerto, con presencia temprana de Nefropatía Crónica del injerto.

3. MARCO TEÓRICO

La función retardada del injerto (FRI) y el rechazo agudo constituyen dos de las principales complicaciones a corto plazo del trasplante renal y tienen gran impacto en la supervivencia del injerto a corto y largo plazo.¹ Hay muchas definiciones de FRI, la más aceptada es: la necesidad de diálisis dentro de los primeros siete días después del trasplante.^(1,2) Su incidencia es de 2 a 29% en los trasplantes de donante fallecido. (1)

La FRI es una forma de falla renal aguda que se presenta en la primera semana postrasplante, se caracteriza por el requerimiento de diálisis en los primeros 7 días postrasplante y el no descenso del 50% de la creatinina pretrasplante, 48 horas posterior a la cirugía ó una de las dos características.^(2, 3)

Uno de las grandes controversias que ha tenido esta complicación es determinar su definición, ya que se han utilizado parámetros bioquímicos y clínicos, desde el punto de vista clínico, la presencia de oliguria dentro de las primeras horas postrasplante determinaría función retardada del injerto, pero hay que tener en cuenta que existen pacientes con función residual y con producción de orina de sus riñones nativos, lo cual llevaría a pensar que el paciente no necesita terapia de reemplazo renal para manejo de su sobrecarga hídrica (2).

Muchos estudios han utilizado el uso de diálisis como criterio principal para determinar FRI, cuando se la requiere posterior al trasplante renal, aunque existe variación en el tiempo en el que se necesita la terapia de reemplazo renal, ya sea en la primera semana postrasplante o en los primeros cuatro días postrasplante o hasta en los primeros 10 días postrasplante. Así también hubo variaciones en número de sesiones utilizadas, una, dos o más.⁽²⁾

Para fines prácticos y de nuestro estudio, se utiliza la definición arriba mencionada, utilizando un parámetro bioquímico como es el descenso de la creatinina dentro de primeras 48 horas y el uso de diálisis dentro de los primeros 7 días postrasplante ó alguna de las dos.

Constituyendo una disfunción temprana del injerto, hay que diferenciarla de dos entidades también tempranas en receptores renales de donador cadavérico, como es la Función Lenta del Injerto (FLI) que es definida como el no descenso de la creatinina dentro de las primeras 24 horas postrasplante y casos mas severos como la Disfunción primaria del Injerto, en los cuales no se obtienen funciones de depuración ni de ultrafiltración renal, más relacionada a nefrotoxicidad de inmunosupresores como los inhibidores de calcineurínicos y su ya conocido efecto vasoconstrictor arteriolar aferente y disminución de flujo plasmático a nivel renal (12)

3.1. INCIDENCIA

La frecuencia reportada de FRI es muy variable alrededor del mundo y de los centros de trasplante desde 2 al 50% (4). Reportándose un aumento sustancial de la incidencia, traduciéndose en una disminución de 40% de supervivencia a largo tiempo del injerto (3). Existen reportes que afirman que el 50% de los casos el curso de un postrasplante es complicado con FRI y que está más relacionada con injuria debido a isquemia y reperfusión del injerto (5)

La incidencia ha ido en aumento con el pasar de los años, en registros científicos publicados en un artículo del American Journal Transplantation en Estados Unidos de Norte América, entre 1985 y 1992 la tasa de incidencia

fue de 14,7%, la cual aumentó a 23% entre 1998 y 2004, y el más reciente reporte de ellos efectuado en 2008 en estudio con 2409 pacientes con tasa de 21,3% (3)

Es importante detallar que este incremento en la incidencia coincide con el uso de criterios expandidos de donadores renales, lo cual ha dado lugar a que se trasplanten órganos de donadores mayores de 50 años de edad y de donaciones posteriores a muertes cardiacas.(3, 4)

3.2. FACTORES DE RIESGO

Norberto Perico en su artículo de revisión titulado *Delayed graft function in kidney transplantation* describe una lista de factores de riesgo para desarrollar FRI, tanto del proceso de procuración (Proceso de obtención de órganos en pacientes diagnosticados con muerte cerebral), del donador como del receptor, que se detalla a continuación:

PROCURACIÓN:

- Riñones obtenidos de donadores con paro cardiorrespiratorio
- Soporte inotrópico en donador
- Almacenamiento y preservación en frío
- Tiempo de isquemia fría.

DONADOR:

- Edad mayor de 55 años
- Riñones obtenidos de donadores diabéticos o hipertensos.

RECEPTORES:

- PRERENAL:
 - Receptor con hipovolemia
 - Administración intraoperatoria de albúmina
 - Hemodiálisis nocturna
 - Hemodiálisis con ultrafiltración 24 horas antes del trasplante
 - Sobrepeso en receptor o donador
 - Antecedentes de trasplante previo
- RENAL:
 - Trombofilia hereditaria
 - Mutación del Factor V Leiden
 - Terapia con anticuerpos monoclonales OKT3
 - Anticuerpos antifosfolipídicos
 - Anticuerpos antidonador preformados
 - Necrosis Tubular Aguda
 - Nefrotoxicidad a la ciclosporina

- POSTRENAL:
 - Fístula ureteral
 - Obstrucción ureteral.

Dentro de los factores de riesgo más estudiados y conocidos tenemos los relacionados con la Procuración de órganos y antecedentes del donador, especialmente ahora que existen criterios ampliados para aceptar donadores con muerte de origen cardiaco ya que esto incrementa dos veces el riesgo de necrosis tubular aguda comparados con los donadores cuya causa de muerte es de origen cerebral (4)

El uso de inotrópicos también disminuye la probabilidad de una función temprana del injerto siendo 58% frente al 83% de los que no requirieron soporte inotrópico. (3)

Los principales factores que involucran al donador se refieren a su edad, tipo de donador, y la calidad de la procuración, siendo mayor este riesgo mayor en orden ascendente cuando se trata de donador con criterios estandar, donador con criterios expandidos, donación de después de muerte cardiaca, y asociación de donador de criterios expandidos y fallecido por muerte cardiaca.

Es importante aclarar los tipos de donadores fallecidos que existen:

Donante Ideal o Estándar: Un individuo entre 15 y 40 años, previamente sano, que fallece por una lesión traumática del encéfalo, cuya función previa de órganos torácicos y abdominales está intacta y cuya hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, en lo posible, sea breve, definido esto último como menos de 48 a 72 horas.

Donante de Criterio Expandido: El donante marginal o expandido es el donante efectivo, que genera órganos, cuya capacidad de restablecer la función normal en el receptor es dudosa, y en que hay riesgo de disfunción inicial del injerto o insuficiencia primaria, o transmisión de algunas infecciones (Hepatitis B), que sean incompatibles con la vida. Los órganos expandidos tienen una reserva funcional y capacidad regenerativa menores, por lo que la tolerancia a la injuria durante todo el proceso de procurar el órgano es menor que la de un órgano ideal. Además, está la posibilidad concomitante o no de transmitir enfermedades infecciosas o malignas, con edades menor a 5 años y mayor a 55 años y antecedentes de Hipertensión Arterial o Diabetes Mellitus(13).

Los subtipos de donadores fallecidos; ya sean de muerte cerebral o muerte cardiaca, ésta última de mal pronóstico en la evolución posquirúrgica inmediata y mediata. La muerte cerebral induce un estado inflamatorio iniciado por alteraciones a nivel del tono vascular, gobernado por el sistema nervioso simpático (3)

En una cohorte de 254 trasplantados, al donador se le administró dopamina, un inductor de la hemoxigenasa 1, lo cual redujo la incidencia de FRI desde un 50% vs 29%. Y de forma general en este estudio se redujo la FRI de un 35,4% a 24,7% cuando los donadores recibieron dopamina y la isquemia fría fue de 17 hasta máximo de 24 horas.

La edad del paciente existen marcadores histológicos como hialinosis arteriolar y aterosclerosis que podrían reflejar un incremento en la sensibilidad para hipoxia e isquemia (5)

La injuria isquémica renal ocurre posterior a la falla de respuesta fisiológica que incluyen vasoconstricción, activación de la xantina deshidrogenasa y heme oxigenasa 1 (HO-1). (3) Existe una clara correlación entre

entre la duración de la isquemia fría y la incidencia de FRI (5), datos de US Renal Data System Registry indican un 23% de incremento por cada 6 horas de isquemia fría (4), siendo lo recomendable según lo cual es un factor modificable así como la preservación fría versus perfusión pulsátil por máquina. (5)

La perfusión pulsátil está asociada con un riesgo reducido de FRI independientemente del tipo de donador y del tiempo de isquemia fría. Aunque esto modifica el impacto del tiempo de isquemia sobre el riesgo de FRI, no elimina la asociación entre las dos, lo que sugiere que la estrategia óptima para reducir la FRI es minimizar el tiempo de isquemia y utilizar la perfusión pulsátil entre los donadores fallecidos. La perfusión portátil (PP) hipotérmica continua – ex vivo, fue creada para preservar óptimamente los riñones donados, comparado con el almacenamiento hipotérmico en frío. La PP simula la circulación normal a través de un flujo pulsátil de una solución cristaloide oxigenada fría especializada, mientras remueve productos de desecho del órgano y también preserva la integridad parenquimatosa y endotelial, reduciendo el vasoespasmo.(6)

La causa de muerte del donador ha dado lugar a muchos estudios acerca del pronóstico del injerto y su supervivencia, siendo de mejor pronóstico aquellos injertos obtenidos de donador fallecido cuya causa es muerte cerebral versus muerte de origen cardíaco. Dentro del grupo de muerte cerebral, resulta mejor el grupo de muerte por trauma craneoencefálico versus evento cerebrovascular. (7) En adultos está comprobado que hay igual supervivencia del injerto de donadores de muerte cerebral vs cardíaca, pero en niños los estudios no son concluyentes, debido a la poca frecuencia, pero se ha observado que hay un incremento de la pérdida del injerto después de los 4 años del trasplante, por lo que hay que tener cuidado, debido a la importancia de la supervivencia en estos pacientes. (8)

El peso del donador, también está considerado como un factor de riesgo para FRI, y puede estar relacionado con dificultades quirúrgicas al momento de extraer el órgano, lo que aumentaría la isquemia fría, además si el sobrepeso está asociado a hipertensión e hiperlipidemia que acelera el daño renal. (9)

Se ha tratado de explicar los factores de riesgo de la procuración y del donador, ahora se detallarán factores de riesgo del receptor renal que incluyen niños, cómo se mencionó anteriormente pueden ser de origen prerenal, renal y postrenal (4) y qué ciertos estudios refieren al género masculino, afroamericanos, antecedente de Diabetes, requerimiento de diálisis pre-trasplante, sensibilización y HLA (5)

Dentro de las causas prerrenales la hipovolemia en el receptor es la causa más común y a su vez la administración de albúmina durante la cirugía puede afectar el funcionamiento inmediato del injerto. (4)

Análisis multivariados presentaron que por cada 2g/l que se incrementa de albúmina en el pretrasplante, se asociaba con una disminución del 4% en el riesgo de FRI (14)

Contrario a esto existe un estudio realizado por Departamento de Urología y Trasplante en Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal, donde investigaron retrospectivamente el efecto de las variaciones hemodinámicas durante el transoperatorio del injerto renal y encontraron lo siguiente: la presión arterial media de 93 mmHg y los líquidos perioperatorios de 2500 ml fueron asociados con gran supervivencia del injerto y que contrario a otros estudios la infusión de albúmina parece tener un efecto protector (15) mientras que la presión venosa central 11 mmHg, y transfusiones de sangre y plasma fueron asociadas con altas tasas de rechazo agudo y crónica disfunción.

Específicamente los pacientes que recibieron albúmina humana presentaron una baja incidencia de rechazo al injerto y crónica disfunción, quizás se deba a que la albúmina se utiliza como expansor de volumen plasmático y permite una pronta restauración del flujo sanguíneo, lo cual minimiza la injuria hipóxica y ayuda a preservar el

téjido renal. Una limitante de esta observación es que sólo se usó en el 4,6% de los pacientes, no siendo una muestra tan representativa. (15)

Con respecto a la influencia de la modalidad de terapia de sustitución renal previa al trasplante, no es clara, en un estudio realizado en el Harold Simmons Center for Chronic Disease Research and Epidemiology, Harbor University of California, se estudiaron 14508 pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, se encontró que los pacientes tratados con diálisis peritoneal antes del trasplante tuvieron menor mortalidad pero similar tasa de pérdida del injerto y de FRI (9).

El mecanismo por el cual la hemodiálisis afecta la función del trasplante renal no es completamente comprendido, pero se cree que se debe a factores hemodinámicos y vasculares (9) Y estudios que han examinado el efecto de la modalidad dialítica en los resultados del injerto son conflictivos, sugiriendo hallazgos como que la hemodiálisis nocturna se relaciona con FRI, lo cual necesita ser confirmado con más estudios.(4)

En cuanto al peso y la relación del índice de Masa Muscular, hay un reporte de 11836, donde compararon el IMC entre 22 y 24.99K/m², frente a un grupo que presentaba sobrepeso y obesidad con IMC 25 . 29.99km² hasta más de 35 k/m², los cuales tuvieron un incremento del riesgo muy alto entre el 30 hasta el 118%. En niños por el tipo de patología que conlleva a la Enfermedad Renal Crónica, es menos frecuente la asociación de Obesidad pretrasplante, además no se cuenta con estudios que demuestren alguna evidencia, con respecto a esto.(10) Otro estudio realizado en 448 pacientes trasplantados donde estudiaron el comportamiento posoperatorio, con función inicial del injerto, complicaciones quirúrgicas, tasas de rechazo agudo y crónico, niveles séricos de creatinina y supervivencia del injerto entre trasplantados de peso normal, sobrepeso y obesidad, encontraron que los pacientes con sobrepeso y obesidad presentan un incremento significativo FRI, por ser una complicación inmediata pero que a mediano y tardío plazo no tiene repercusión (12)

También la revisión de Norberto Perico incluye otros factores de riesgo como: número de trasplantes previos, pobre reperfusión, ausencia de diuresis intraoperatoria, anuria u oliguria pretrasplante, y presión diastólica intraoperatoria baja, que indicaría exacerbación de la isquemia (4)

Otras causas menos frecuentes de FRI que involucra una falla del injerto temprana es una trombosis vascular, relacionada con trombofilias hereditarias particularmente mutación de factor V Leiden. El uso de anticuerpos monoclonales como el OKT3 incrementa el riesgo de trombosis intrarenal. Así como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y sensibilización del receptor. (4)

3.3. DIAGNÓSTICO

Tal como la definición de la FRI, ha generado controversia y ha pasado por múltiples revisiones tratando de encontrar las características que la definan, el diagnóstico no ha sido menos fácil, ya que las características de la FRI, definirían el diagnóstico, ambas están íntimamente relacionados.

Pero debido a las múltiples definiciones y sus características consideradas erróneas por algunos autores, ha dado lugar a que se realice el diagnóstico hasta muchas horas o días transcurridos del evento. (2) Es necesario un método rápido y directo para diagnosticar FRI y no hacerlo con sus características clínicas como son el descenso de la creatinina, la oliguria y la necesidad de diálisis. (2)

En el 2008, Yarlagadda y colaboradores realiza una revisión sistemática de la FRI, que titula **Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review**, en cuya página 2999 describe una tabla titulada Newer methods in the literature to identify DGF and their diagnostic strengths, donde expone todos los métodos que se han creado a partir desde 1996 hasta el 2006, para tratar de diagnosticar

efectivamente la FRI, a continuación se detallan algunos:

Primer Autor	Año	Test	Características	Gold Standar
Preidler (16)	1996	Resonancia Magnética Nuclear mejorada con Gadolinio	No reportadas	Biopsia del injerto muestra Necrosis Tubular Aguda (NTA) y no rechazo
Freedland (17)	2001	Flujo plasmático renal estimado menos a 210 ml.min.1.7 m2	Sensibilidad 100% Especificidad 69%	Necesidad de diálisis dentro de los 10 primeros días.
Norio (18)	2001	Eicosanoides sistémicos y en vena renal	No reportados	Falla en la disminución de creatinina y necesidad de diálisis durante la primera semana
Parikh (19)	2004	Interleucina 18 en orina en las primeras 24 horas, mayor 500pg/mg	Sensibilidad 85% Especificidad 88%	Creatinina descendiendo menos de 1 mg/dl/día por tres días consecutivos durante los primeros 5 días ó la necesidad de diálisis en la primera semana postrasplante y datos de NTA en sedimento urinario
Avihingsanon (20)	2005	Expresión de genes de Factor Necrosis Tumoral alfa en biopsia intraquirúrgica	R2: 0.68 (P menor a 0.001)	Necesidad de diálisis en primera semana en ausencia de rechazo, complicaciones vasculares u obstrucción de tracto urinario.
Boom (21)	2005	Presencia de superóxido de manganeso en túbulos distales de injerto.	Sensibilidad 76% por la ausencia de FRI.	Falla en la reducción de creatinina arriba de 10% sobre tres días consecutivos por más de una

				semana postrasplante.
Mishra (22)	2006	Lipocaína asociada a gelatinasa del neutrófilo (NGAL)	Correlación entre NGAL y creatinina postrasplante.	Necesidad de diálisis en primera semana postrasplante
Parikh (23)	2006	NGAL en orina en día 0 mayor a 1000 ng/mg e IL-18 día 0 mayor a 500 pg/mg	Sensibilidad 90% Especificidad 83%	Necesidad de diálisis en primera semana postrasplante
Sadeghi (24)	2006	Interleucina – 6R soluble pretrasplante de 35000 pg/ml	Sensibilidad 77% Especificidad 64%	Biopsia con NTA
Metha (25)	2006	Gen de Calcitonina (CALCA)	Tendencia a incrementar la hipermetilación en pacientes con NTA vs Rechazo	Biopsia con NTA

Según ésta revisión los más prometedores métodos de diagnóstico son los biomarcadores urinarios, Interleucina 18 y NGAL y la medida de eicosanoides de sistémicos y de la vena renal, y que son no invasivos, y pueden obtenerse de la orina y sangre, con la ventaja que sus valores se incrementan en la primeras horas de la injuria renal, pero cuentan con la desventaja que hasta ahora recién se están probando en sus estadios iniciales, y no están listos para la práctica clínica, a excepción del NGAL que ya se está utilizando en nuestro medio.

Actualmente hay estudios que refuerzan el uso de la NGAL, ya que la medición de sus niveles post perfusión y 6 horas después del trasplante pueden ser un predictor eficaz de FRI y disminución de la función del injerto de 6 a 12 meses después del trasplante (26)

Una de las limitaciones para la validación del NGAL como marcador temprano de disfunción renal es que se puede producir en otras células, no sólo renales, motivo por el cual se estudió la fracción de NGAL presente en los exosomas, que son vesículas encontradas en la orina provenientes del epitelio urinario. Usando Western Blot analisis, NGAL fue detectado en la fracción celular y exosomal de la orina, lo cual fue observado desde el primer día postrasplante y considerando la abundancia de NGAL en los exosomas urinarios y su correlación con FRI, sugieren en este estudio que la fracción exosomal y un substrato sensitivo para evaluar biomarcadores tempranos de FRI después de trasplante renal (29).

Otra desventaja de estos métodos diagnósticos es que no existe un diagnóstico Gold Estándar acerca de la FRI, lo que imposibilita la comparación con niveles estudios de diagnósticos (2)

Por otro lado en pacientes con FRI, se han estudiado la cantidad de genes en leucocitos de sangre periférica y en células urinarias de trasplantados renales con FRI, y se ha comprobado que puede ser un útil y seguro método no invasivo de Rechazo al Injerto(30).

Estudios más recientes, basados en la evidencia de la leptina y adiponectina son removidas de la circulación primariamente por el riñón, diseñaron un estudio para examinar los cambios longitudinales de estas adipocinas

durante la primera semana postrasplante y probar la hipótesis que altos niveles de leptina y/o adiponectina podrían ser biomarcadores tempranos de FRI y de Rechazo Agudo. Dentro de sus conclusiones encontraron que la función del injerto renal es independiente de la determinación de niveles de leptina, pero no de adiponectina. Los niveles de leptina al primer día son apenas ligeramente superados por la creatinina en superar la ocurrencia de FRI y más exactamente en género masculino. No encontraron asociación significativa con rechazo al injerto(31)

Así también un centro realizó un estudio de cohorte en 81 pacientes trasplantados, marcadores urinarios fueron medidos serialmente entre las primeras 4 horas y los días postrasplante y fue medida la utilidad de las mediciones de interleucina 18, NGAL y Molécula de Injuria Renal – 1, creatinina sérica y variables clínicas. En sus resultados refieren que 4 horas después la anuria fue altamente específica pero con baja sensibilidad de diagnosticar FRI. A las cuatro horas los resultados sugirieron que la asociación entre IL-18 y NGAL predicen FRI, así como la IL-18 por si misma. En sus conclusiones refieren que tanto la asociación de biomarcadores y de IL-18 son marcadores útiles que pueden permitir diagnosticar pacientes con FRI dentro de las primeras cuatro horas postrasplante. También refieren que la temprana y frecuente medida de creatinina sérica y cálculo del radio de reducción de la creatinina también predice la FRI dentro de las primeras 12 horas postrasplante(32).

Así también hay estudios de imágenes para determinar la perfusión renal y correlacionarla con la tasa de filtración glomerular, los índices de resistencia vascular y la isquemia fría, y lográndose determinar que la Resonancia Magnética Nuclear funcional no invasiva detecta discapacidad en perfusión renal tempranamente en pacientes con FRI (33).

Mención aparte merecen todos los estudios que se han realizado para predecir el riesgo de presentar FRI posterior al trasplante renal, Irish y colaboradores desarrollaron un normograma que representa una relativa contribución de factores de riesgo, usando la combinación de factores de riesgo identificados en donador y receptor, mediante lo cual se desarrolló un instrumento para médicos que permite identificar pacientes de alto riesgo, se trata de una calculadora on-line, la cual se encuentra en la siguiente dirección web www.transplantcalculator.com/DGF, que se deriva de una fórmula matemática derivada de el modelo predictivo, utilizando información de el proceso de procuración, donadores y receptores (26)

A continuación se detallan las variables con las que cuenta la aplicación web para predecir y calcular el riesgo de la FRI, en base a las características del receptor, donador y del trasplante, conocida como el Score de Irish(27), cabe recalcar que esta calculadora ha sido validada en adultos más no en niños:

ESCALA DE IRISH

RECEPTOR	DONADOR	TRASPLANTE
Edad/Edad menor 16 años	Edad	HLA
Raza Negra	Peso	Isquemia Fria (horas)
Sexo Masculino	Muerte cardiaca	Isquemia Caliente (minutos)
Trasplante previo	Donador cadavérico	Máquina de perfusión
Trasplante extrarenal	Hipertensión	
Diabetes Mellitus	Creatinina terminal	
% PARA	Causa de muerte: Stroke	
Transfusiones pretrasplante	Causa de muerte: Anoxia	
Indice de masa corporal		
Duración de la diálisis		

Así mismo en Francia desarrollaron otro instrumento virtual para calcular el riesgo de FRI, elaboraron una escala, tentativamente llamada DGFS (FRI Score, por sus siglas en inglés), tomando la información de un estudio cohorte prospectivo multicentrico Francés, en 1844 adultos desde 2007 y fueron los datos computarizados por **Données Informatisées et Validées**, en la Base de Datos de Trasplantes. Utilizarón sólo cinco variables: **Tiempo de Isquemia Fría, Edad del donador, Creatinina sérica del donador, Índice de masa corporal del receptor y terapia de Inducción**, los cuales contribuyeron significativamente a la predicción de FRI (28).

La DGFS fue asociada con una buena capacidad predictiva (área bajo de curva ROC de 0.73), y el cálculo es facilitado por una aplicación que se puede usar en teléfonos inteligentes, tabletas y computadoras en la siguiente dirección web www.divat.fr/en/online-calculators/dgfs.

DGFS (Delayed Graft Function Score)

The DGFS is a pre-transplant score for evaluating the risk of delayed graft function (the need of at least one dialysis post-transplantation). Please read the corresponding manuscript before using this tool ([Chapal et al., 2014](#))

Cold Ischemia Time (hours)

Donor age (years)

Recipient Body Mass Index (kg/m2)

Last donor creatinine level (µmol/L)

Depleting induction treatment

SUBMIT

Imágenes tomadas de la página web: <http://www.divat.fr/en/online-calculators/dgfs>

Al final la aplicación da unas recomendaciones que se detallan a continuación:

- Esta aplicación calcula el sistema de puntuación de Chapal et al, el usuario tiene que leer cuidadosamente este trabajo de interpretación de los resultados.
- El FGD es aplicable sólo para receptores adultos, riñones de donantes fallecidos, no máquina-perfundidos.
- Los resultados se obtuvieron a partir de pacientes franceses.
- El resultado predictivo no es perfecto: un paciente que va a tener FRI podría tener un 27% menos de probabilidades de presentarla, según el valor obtenido
- La puntuación producida es sólo para su uso informativo.

1A sistema de puntuación de utilidad para la predicción y gestión de retardada del injerto la función después de un trasplante de riñón de donante cadáver. *Kidney International* (2014): en línea primero.

Evidencia 1A: util sistema de notas para la predicción y manejo de FRI en trasplante renal de donadores cadavérico(48).

3.4. TRATAMIENTO

PREVENCION

La prevención de la injuria del órgano es superior a cualquier tratamiento (5), dentro de las intervenciones de prevención en en el donador, tenemos que se han realizado estudios con el uso de Dopamina, obteniéndose

qué se reduce significativamente el uso de diálisis, por lo tanto el tiempo de FRI, no encontrándose una gran diferencia en la falla del injerto a tres años (34).

Moers et al, en un ensayo Europeo demostró que el uso de máquina de perfusión hipotérmica versus el manejo de transporte frío reduce la incidencia y duración de la FRI y mejora la supervivencia a un año del injerto (3)(35).

Una vez descartadas las causas pre-renales, renales y posrenales que puedan ocasionar disfunción del injerto, se debería hacer una biopsia para determinar la presencia de Necrosis Tubular Aguda y descartar presencia de rechazo agudo(3).

TERAPIAS DIRIGIDAS AL RECEPTOR

Tratamientos oportunos pueden ser ofrecidos para el receptor antes, durante y después del trasplante, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones y los tipos de intervención: pretratamiento del receptor, vasodilatación del injerto, antagonistas de la cascada de la inflamación y por último inmunosupresión del injerto (3).

En cuanto a **precondiciones Isquémicas**, se ha estudiado el pretratamiento con monóxido de carbono, por su capacidad de evitar apoptosis en inducir hemooxigenasa-1.(36)

Agentes Vasodilatadores, medicación para la vasoconstricción en trasplantes es interesante y puede darse siempre y cuando se monitoree estrechamente para evitar la hipotensión, dentro de los agentes investigados se encuentran: Antagonistas de los receptores de endotelina, bloqueadores de los canales del calcio y los antagonistas.

Antagonistas de receptores de endotelina, fueron probados en modelo de trasplante de animales pequeños, profilácticamente, un día previo y 7 días posterior al trasplante y se comprobó que el tratamiento aceleró la recuperación de la función renal y evitó la necrosis tubular aguda. Aún se están adaptando estos estudios a los humanos. (3)

Bloqueadores de Canales de Calcio, han sido utilizados para prevenir la vasoconstricción postrasplante, recientemente se comprobó que pacientes mantenidos con dihidropiridina por dos años postrasplante tuvieron una depuración renal de iohexol de los que recibieron inhibidores de calcineurina sin dihidropiridina, es conocido que esta droga puede reducir el efecto de los inhibidores, aunque es mucho menos frecuente comparada con nondihidropiridina(37).

Antagonistas de los receptores de Adenosina A1, afectan directamente la arteriola aferente renal, dentro de esta se ha estudiado el Rolofylline, que inhibe la actividad de la adenil ciclasa, resultando en dilatación de la arteriola aferente e incrementando la tasa de filtración glomerular, primero se estudio en pacientes con falla cardíaca no teniendo éxito, luego se comprobó su efecto en paciente cardiopatas con enfermedad renal(38).

Agentes antiinflamatorios, cuya función principal es inhibir la activación del leucocito y con esto evitar la migración de células involucradas en la inmunidad celular y humoral, dentro de estos agentes se encuentran: Proteína de fusión IgG ligadora de la glicoproteína P selectina recombinante (YPSL), aún en fase dos(39), siRNA inhibidor de la activación p53 (QPI-1002), también en fase dos(40), los efectos antiapoptóticos de Eritropoyetina, se han comprobado dando altas dosis (30000UI), un día antes de la cirugía y tres dosis posteriores a la misma, aunque no tuvo resultados llamativos(41).

Además en otro estudio, se encontró que la administración de altas dosis de Eritropoyetina Humana recombinante no previene la FRI de trasplantes de donación cadavérica, además esto provoca aumento de la presión arterial sistólica lo que podría ocasionar problemas posteriores(42). Homodímero V anexina humana

recombinante (Diannexin), inhibe señales apoptósicas de las células, fué evaluada en estudio randomizado 42 pacientes que recibieron órganos con isquemia prolongada, tuvieron una baja incidencia, así como su periodo de diálisis fue más corto(43), Inhibidores del receptor motif C-X Chemokine (CXCR), como el meraxin y repertaxin han sido estudiados con éxito en modelos animales de trasplante (44).

Inducción con Inmunosupresores

Es importante debido a que puede tener el secundario efecto de disminuir la tasa de FRI por la supresión de la injuria endotelial y de la congestión vascular rica en leucocitos (3), los medicamentos más utilizados son Anti-CD25, antithymocyte, anti-CD52 e inmunoglobulina anti-CD3 (3).

Hasta el año junio del 2015 existen 37 estudios publicados en portal web ClinicalTrials.gov, para el tratamiento de la FRI, algunos de los cuales no se han culminado o no han tenido éxito, a continuación se detallan:

NOMBRE DEL ESTUDIO	INTERVENCIÓN	OBJETIVO	RESULTADOS PRIMARIOS	NÚMERO	IDENTIFICACIÓN DE CLINICALTRIALS.GOV
C1INH Inhibitor Preoperative and Post Kidney Transplant to Prevent DGF & IRI	C1 Esterase Inhibitor	Bloqueo del Complemento	No publicados	70	NCT02134314
Globulina Antitímocito VS Basiliximab in Kidney Transplant Displaying Low Immunological Risk But High Susceptibility to DGF (PREDICT-DGF)	Globulina antitímocítica VS Basiliximab	Disminuir incidencia de FRI en pacientes susceptibles	NO resultados aún	384	NCT02056938
Study to Evaluate the Combination of Enteric-coated Mycophenolate Sodium (EC-MPS), Basiliximab, and C2-monitored Cyclosporine in de Novo Renal Transplant Recipients at Potential High Risk of Delayed Graft Function (DGF)		Disminuir incidencia de FRI en pacientes susceptibles	Fase 4, resultados aún no disponibles en portal	46	NCT00154232
	I5NP	siRNA inhibidor p53	Seguridad e incidencia de FRI	Fase 2B, 336	NCT00802347

	Ecuzimab	Compleme nto C5a	Hemodiálisis	Fase 2 24	NCT01919346
	OPN-305	TLR2	Hemodiálisis	Fase 2 278	NCT017946663
	BB3	Factor de crecimient o del hepatocito	Diferencia en aclaramiento de creatinina	Fase 2 36	NCT01561599

Información tomada de portal web clinicaltrials.gov (45) (5)

El uso de hemodiálisis queda recomendada cuando esté clínicamente indicado, recordando que a un paciente con Falla Renal Aguda debe evitarse la inestabilidad hemodinámica y las nefrotoxinas. (3). En los casos de pacientes con oligoanuria, aún no se ha determinado cual es la mejor membrana. También puede usarse diálisis peritoneal. (5)

E.- PRONOSTICO

En una revisión sistemática reportó que la FRI está asociado con un 41% de incremento de riesgo de pérdida del injerto, 38% de incremento de riesgo de rechazo agudo en el primer año postrasplante y un alto valor de creatinina sérica a los 3,5 años posterior al trasplante. (5) (10)

También existen estudios que contradicen lo antes expuesto, refiriéndose a la aceptando que los trasplantes de donadores con Falla Renal Aguda tienen mayor incidencia de FRI, pero esto no afectaría en corto o largo plazo el pronóstico del injerto(46)

Otro estudio presentó resultados favorables respecto a trasplantes de donadores con Falla Renal, aconsejando aceptar este tipo de donación(47).

Aspectos del Trasplante Renal en el Hospital Infantil de México. Federico Gómez.

EL Hospital Infantil de México Federico Gómez es un centro pionero en trasplante renal, hepático, cardíaco , células hematopoiéticas y córneas, en particular del caso que nos corresponde el trasplante renal ya sea de donador vivo relacionado o no relacionado, que ocurre cuando un familiar directo o indirecto dona su riñón al niño ó donador fallecido, de donadores que voluntariamente expresan en vida el deseo de donar sus órganos al momento de su muerte.

Desde el año 2010 hasta la presente fecha se han realizado en total 183 trasplantes renales entre donación viva relacionada y donador fallecido, de los cuáles se tomó el total de pacientes trasplantados de donador fallecido hasta junio del 2016, para cumplir con uno de los objetivos del estudio qué era el seguimiento al primer año postrasplante.

La necesidad de conocer nuestra estadística, así como los factores de riesgo y la evolución de los pacientes con Función Retardada del Injerto dió lugar a la idea de este protocolo, para iniciar la investigación acerca de estos pacientes, qué representan sin duda alguna, uno de los retos inmediatos al postrasplante a todo el equipo de médicos nefrólogos y trasplantólogos, debido al manejo multidisciplinario que necesita.

Esta complicación inmediata del trasplante, es un estado importante que ya su presencia implica aumento de la morbilidad, deterioro del estado clínico y psicológico del pacientes, así como el costo hospitalario del paciente, debido obviamente al aumento del número de días de estancia en el hospital.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Argumentación:

El trasplante renal sigue siendo el tratamiento de elección para los niños y adolescentes con enfermedad renal crónica terminal, esta terapia ha demostrado ser superior al tratamiento de diálisis ya que mejora el desarrollo neurológico, psicológico, la calidad de vida y la mortalidad en general; a través de los años se ha logrado mejorar la sobrevida del injerto con el acaecimiento de nuevos inmunosupresores, sin embargo esta aún sigue siendo todo un desafío en vista de los múltiples factores de riesgo que inciden en la función renal.

A pesar de una década de avances en el trasplante renal, algunos factores no inmunes, como la función retardada del injerto (FRI), continúan teniendo un gran impacto en la supervivencia adecuada del injerto a corto y largo plazo (Cesca E, 2014) (Pérez Gutiérrez A, 2013). Su incidencia ha variado entre 2 a 29% en los trasplantes de donador fallecido.

La FRI se considera una falla renal aguda, de causa multifactorial, e la cual juega un papel fundamental el daño por isquemia-reperusión, el cual desencadena un proceso inflamatorio que lesiona las células epiteliales de los túbulos renales. Hay muchas definiciones de FRI, la más aceptada es: la necesidad de diálisis dentro de los primeros 7 días posteriores al trasplante (Cheung CY, 2010). La supervivencia general de los pacientes trasplantados renales pediátricos de donante fallecido es de 82.7 % al año, 78.3 % a los tres años y 73.4 % a los cinco años, con una media de supervivencia de 4.5 años en todo el período estudiado. El tiempo de isquemia fría menor a 15 horas mantiene una mayor y más estable supervivencia, en comparación con otros estudios que reportan mejor supervivencia con tiempos menores de 20 horas como indica Palacios¹⁵ y tiempos menores de 24 horas según Pabón y cols 2005.(47)

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Con respecto a lo anterior, nos hacemos la siguiente pregunta.

¿El tiempo de isquemia renal mayor a 12 horas, repercute en la frecuencia de FRI?

6. JUSTIFICACIÓN

6.1 MÉDICA

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez la mejor opción terapéutica en la enfermedad renal crónica infantil es el trasplante renal, siendo su principal objetivo del trasplante en los niños restablecer un correcto desarrollo y crecimiento con el fin de alcanzar la madurez en condiciones óptimas, las complicaciones médicas no están exentas dentro de la evolución natural de nuestro paciente, de ahí surge la necesidad de conocer la manera de prevenir su aparición.

Los dos tipos de donadores utilizados para el trasplante son el donador vivo relacionado y el donador fallecido con muerte cerebral que habitualmente es un adulto.

En la actualidad se ha observado que algunos de los receptores de donador fallecido presentan FRI relacionada a diversos factores. Los factores asociados al proceso de procuración han incluido el tipo de solución de preservación y el tiempo de isquemia fría. Los factores relacionados al donante incluyen muerte encefálica no traumática, edad mayor de 55 años, sobrepeso, sexo femenino, uso de inotrópicos y niveles de creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl. Finalmente los factores relacionados al receptor incluyen hipovolemia, uso de albumina intraoperatoria, hemodiálisis el día previo al trasplante, sobrepeso, número de trasplantes previos, tiempo de diálisis y anticuerpos anti-HLA preformados (Pérez Gutiérrez A, 2013).

Debido a que existe limitada información sobre la frecuencia, factores condicionantes y evolución de niños y adolescentes con FRI se realizara el siguiente estudio de los pacientes que en el Hospital Infantil de México Federico Gómez recibieron un trasplante renal de donador fallecido.

6.2 CIENTÍFICA

Que los resultados del presente trabajo sirvan como material de apoyo bibliográfico para trabajos posteriores sobre la misma línea de investigación y nos permitan intervenir para mejorar la situación actual en este grupo de edad.

6.3 ECONÓMICA

El tratamiento de la enfermedad implica terapéutica cuyo costo es demasiado elevado, el reconocimiento adecuado de la enfermedad y sus características clínicas mejorara el tratamiento de la enfermedad cuando exista una verdadera indicación.

7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia de FRI en los receptores de trasplante renal de donador fallecido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez; así como los factores condicionantes y su evolución, durante el periodo comprendido entre Enero 2010 a Junio 2016.

7.2. OBJETIVO ESPECIFICOS

Los pacientes que obtuvieron un trasplante renal de donador fallecido entre Junio de 2015 y Junio de 2016 serán evaluados y vigilados prospectivamente durante un periodo de 12 meses.

Identificar y agrupar a los pacientes que requirieron de un procedimiento dialítico en la primera semana después del trasplante o falla en reducir la creatinina sérica en más del 50% en las primeras 48 horas después del trasplante.

Determinar el factor de mayor riesgo para el desarrollo de FRI entre todos los pacientes incluidos en el análisis.

8. HIPÓTESIS

Los pacientes que presenten más de 12 horas de isquemia tendrán una mayor frecuencia de FRI que aquellos con menos de 12 horas de isquemia.

9. MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio observacional, longitudinal, retrolectivo, comparativo.

Población y muestra: todos los pacientes trasplantados renales de donador fallecido de enero de 2010 a junio del 2016. La muestra fue de tipo no probabilística, recolectada mediante muestreo intencional, estando la muestra conformada por 73 pacientes. Se tomó en cuenta todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, siendo excluidos el resto de la población que no cumplía con los mismos.

Criterios de inclusión:

Todos los niños y adolescentes que recibieron un trasplante renal de donador fallecido durante el periodo comprendido entre Enero de 2010 a Junio de 2016.

Criterios de exclusión:

Aquellos niños que no cuenten con medición de creatinina a las 48 horas posteriores al trasplante.

Criterios de eliminación:

No contar con las mediciones en los períodos especificados de seguimiento: 1, 3, 6, 9, y 12 meses.

10. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis descriptivo con medidas de tendencia central de acuerdo a la distribución de las variables. Para la comparación entre grupos las variables cuantitativas se analizaron con t de student en el caso de comportamiento normal, y U de Mann-Whitney en el caso de no normal. Las variables ordinales se analizaron mediante Chi cuadrada de Pearson y Prueba exacta de fisher en los que presentaron menos de 5 casos. Se realizó una regresión logística binaria para la estimación de los riesgos con IC al 95% y esperando una significancia estadística de $p < 0.05$, se tomaron en cuenta las variables significativas en el análisis univariado, y con plausibilidad biológica.

Se estudiarán los niños y adolescentes quienes recibieron un trasplante renal de donador fallecido durante el periodo comprendido entre Enero de 2010 a Junio de 2016, atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, todos los trasplantes renales de donador fallecido serán evaluados y vigilados prospectivamente durante un periodo de 12 meses.

Los pacientes serán divididos en dos grupos: Grupo 1 incluirá los pacientes con diagnóstico de FRI, con creatinina no descendida y requirieron tratamiento de diálisis; el Grupo 2 pacientes con creatinina no descendida sin diálisis y el Grupo 3 aquellos sin FRI. El diagnóstico de FRI se establecerá cuando el paciente requirió de un procedimiento dialítico en la primera semana después del trasplante renal o falla en reducir la creatinina sérica en más de 50% en las primeras 48 horas después del trasplante (Cesca E, 2014) (Pérez Gutiérrez A, 2013).

En los receptores de trasplante renal se investigarán los datos siguientes: registro, edad, sexo, peso, causa de la insuficiencia renal crónica terminal, sustitución renal y creatinina previa al trasplante renal.

En los pacientes donadores fallecidos se investigará: edad, sexo, peso, tipo de solución de preservación del riñón, creatinina sérica, diuresis prenefrectomía, estado de choque si lo presento, uso de aminas vasoconstrictoras (dobutamina, dopamina, epinefrina), si presento paro cardiaco y requirió maniobras de reanimación, si se trató de donador multiorgánico y el tiempo total de isquemia.

Posteriormente se registrara la evolución hasta un año después de trasplante de donador fallecido. Se registraran particularmente las morbilidades observadas en el periodo de seguimiento. Es decir complicaciones como lo son: rechazo celular, rechazos humorales, quirúrgicas/obstructivas, NTI/nefrotoxicidad, infecciosas.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION TEÓRICA	DEFINICION OPERACIONAL	NIVEL DE MEDICION	INDICADOR	ÍTEM
Frecuencia	Cantidad de veces que se repite un determinado valor de la variable	Porcentaje de la muestra total	Cuantitativa Continua	Porcentaje	1
Terapia de sustitución renal	Recurso terapéutico de soporte renal en cualquiera de las modalidades: diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal.	Diálisis, hemodiálisis, trasplante renal	Cualitativo nominal	KtV.	2
Donador fallecido	Individuo con cese irreversible y permanente de las funciones de todas las estructuras cerebrales, lo	Individuo con muerte cerebral	Cualitativa ordinal	Edad, isquemia, muerte, aminas, peso, paro cardiaco.	3

	cual es incompatible con la vida.				
Función retardada del injerto	Se considera una falla renal aguda, de causa multifactorial, en la cual juega un papel fundamental el daño por isquemia-reperfusión, y surge la necesidad de diálisis dentro de los primeros 7 días posteriores al trasplante	Diminución de creatinina sérica menor a 50%, las primeras 48 horas o necesidad de hemodiálisis la primer semana postrasplante	Cualitativa nominal	Creatinina	4

11. RESULTADOS FINALES

En el Hospital Infantil de México, institución médica de tercer nivel de atención, se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, para el análisis se realizó una base de datos mediante el programa estadístico SPSS versión 21, utilizando estadística descriptiva para las variables cuantitativas, con medidas de tendencia central y dispersión, distribución de frecuencias y porcentajes para las variables nominales. Se estimó el intervalo de confianza del 95%. Prueba T para muestras independientes para comparar variables continuas en igualdad de medias e igualdad de varianzas. Prueba de Chi-cuadrado para evaluar la relación entre proporciones. De acuerdo al nivel de confiabilidad $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

En un periodo comprendido de 77 meses (01 Enero 2010 al 30 Junio 2016) se analizaron un total de 73 pacientes con diagnóstico de trasplante renal de donador cadavérico, de los cuales solo 64 se consideraron para inclusión en el estudio, el resto no tenía expediente completo o no se dispuso de expediente clínico en el archivo clínico. De acuerdo a los datos obtenidos por medio del análisis estadístico, se han obtenido los siguientes resultados:

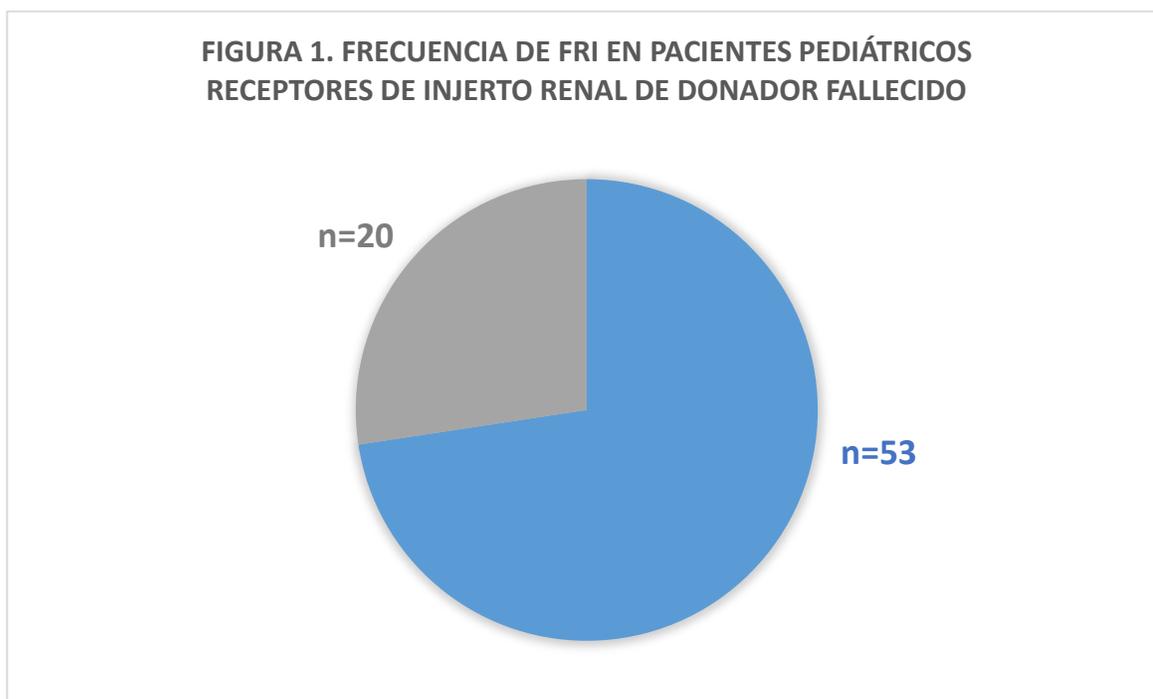
TABLA 1. Características demográficas de los receptores pediátricos de trasplante renal y sus donadores fallecidos.

n=73	Característica
RECEPTORES	
Edad del Receptor (años) [mdn, RIQ 25-75]	15.0 (13.0-17.0)
Diagnóstico (n, %)	
• Indeterminado	44 (60.3)
• Uropatía	13 (17.8)
• Glomerular	12 (16.4)
• Otros	4 (5.5)
Riesgo para CMV (n, %)	
• Intermedio	57 (78.1)
• Alto	16 (21.9)
Frecuencia de Trasplantes cadavéricos por año (n, %)	
• 2010	13 (17.8)
• 2011	6 (8.2)
• 2012	12 (16.4)
• 2013	10 (13.7)
• 2014	13 (17.8)
• 2015	15 (20.5)
• 2016	4 (5.5)
DONADORES	
Edad del Donador (años) [mdn, RIQ 25-75]	17.0 (6.0-34.0)
Creatinina del Donador (mg/dL) [mdn, RIQ]	0.70 (0.50-1.15)
Tiempo de Isquemia (horas) [mdn, RIQ 25-75]	15.88 (13.08-19.21)
Administración de Aminas vaso activas (n, %)	
• Si	58 (79.5)
• No	15 (20.5)
Presencia paro cardiorrespiratorio (n,%)	
• Si	10 (13.7)
• No	63 (86.3)

N: número de pacientes, **Mdn:** mediana, **RIQ:** Rango intercuartil, **CMV:** Citomegalovirus

En la tabla 1, podemos observar, que la mediana de pacientes trasplantados son adolescentes de 15 años. La causa más común de ERC en nuestra cohorte es Indeterminada seguida por uropatías. Existió mas riesgo intermedio apra CMV. Los años en que menor trasplante cadavérico se tuvo fue en nuestra unidad fue en 2011 y 2016. La mediana de donadores fueron adolescentes de 17 años. La mediana de tiempo de isquemia fue de mayor a 15 horas. Un alto porcentaje de los donadores recibieron aminas vaso activas, arriba del 70%, mientras que el porcentaje de presencia de paro cardiorrespiratorio solo se observó en el 13% de los donadores.

FIGURA 1. FRECUENCIA DE FRI EN PACIENTES PEDIÁTRICOS RECEPTORES DE INJERTO RENAL DE DONADOR FALLECIDO



FRI: Función Retardada del Injerto

TABLA 2. Características de receptores de injerto renal de acuerdo a la presencia o no de FRI, y de sus donadores.

n=73 Característica	CON FRI n=20	SIN FRI n=53	p
RECEPTOR			
Edad del Receptor (años) [mdn, RIQ 25-75]	16.2 (13.25-17.0)	15.0 (12.0-17.0)	0.66
Creatinina Inicial del Receptor (mg/dL) [mdn, RIQ 25-75]	9.35 (5.92-13.67)	12.1 (7.65-14.25)	0.17
Porcentaje de Reducción de Creatinina en 48 horas (%) [mdn, RIQ 25-75]	25.44 (15.1-38.5)	72 (60.3-82.41)	<0.001*
TFG a las 48 horas (ml/min/1.73m ² SC) [mdn, RIQ 25-75]	9.30 (6.03-14.50)	19.8 (11.8-41.33)	<0.001*
DONADOR			
Edad del Donador (años) [mdn, RIQ 25-75]	18.0 (6.75-41.25)	17.0 (5.0-27.0)	0.30
Tiempo de Isquemia (horas) [mdn, RIQ 25-75]	16.46 (12.50-23.39)	15.56 (13.09-18.9)	0.64
Tiempo de Isquemia > 12 horas (n, %)			
Si	15 (20.8)	51 (70.8)	0.019♣
No	4 (5.6)	2 (2.8)	
Creatinina del Donador (mg/dL) [mdn, RIQ]	0.71 (0.52- 1.72)	0.70 (0.47- 0.90)	0.12
Creatinina del Donador > 1.1 mg/dL (n, %)			
Si	9 (12.3)	11 (15.1)	0.038♣

No	11 (15.1)	42 (57.5)	
Administración de Aminas vaso activas (n, %)			
Si	18 (24.7)	40 (54.8)	0.21
No	2 (2.7)	13 (17.8)	
Presencia paro cardiorrespiratorio (n,%)			
Si	1 (5.0)	9 (12.3)	0.26
No	19 (26.0)	44 (60.3)	

*U de Mann-Whitney, ♣Prueba exacta de Fisher ♠Chi cuadrada de Pearson.

para un valor de p significativo < 0.05

FRI: Función Retardada del Injerto, n: número de pacientes, Mdn: mediana, RIQ: Rango intercuartil, TFG: Tasa de filtrado Glomerular.

En la tabla 2, de acuerdo a los criterios de elección y esperado, los porcentajes de reducción de creatinina así como TFG a las 48 horas fueron significativamente menores en pacientes con FRI.

A pesar que no se observa una diferencia estadísticamente significativa, lo que parece presentar influencia es la creatinina del donador y receptor, probablemente por el tamaño de muestra no alcance a ser significativo.

TABLA 3. Regresión logística binaria del riesgo de presentar FRI de acuerdo a las condiciones del donador fallecido.

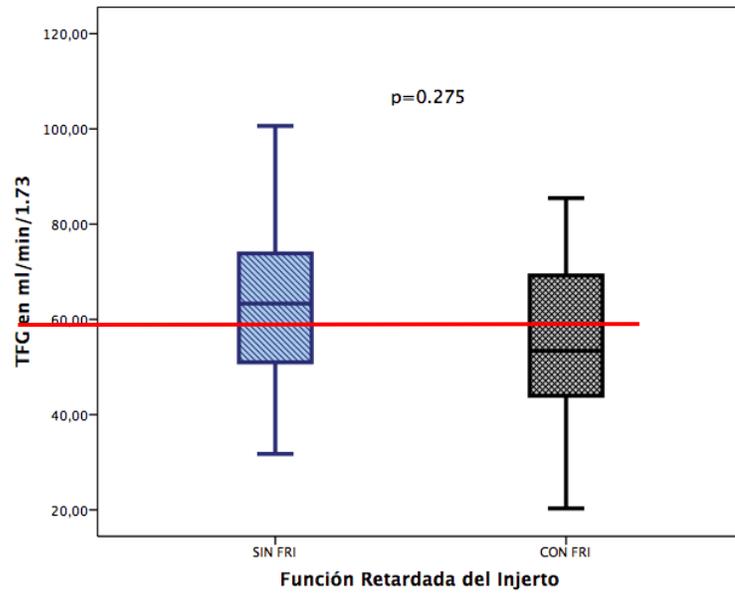
Modelo 1. Condición: Presencia de FRI			
n=73			
Característica	E.T.	RR (IC 95%)	p
Creatinina del Donador < 1.1 (mg/dL)	0.593	0.30 (0.09-0.97)	0.045*
Edad del Donador (años)	0.016	1.01 (0.98-1.04)	0.341
Administración de Aminas vaso activas	0.849	0.32 (0.062-1.71)	0.186
Modelo 2. Condición: Presencia de FRI			
n=73			
Característica	E.T.	RR (IC 95%)	p
Tiempo de Isquemia > 12 horas	0.928	6.80 (1.10-41.99)	0.039*
Edad del Donador (años)	0.016	1.02 (0.99-1.05)	0.157
Administración de Aminas vaso activas	0.884	0.359 (0.06-2.03)	0.246

*Para un valor de p significativo < 0.05. RR: Riesgo Relativo, IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

FRI: Función Retardada del Injerto, n: número de pacientes.

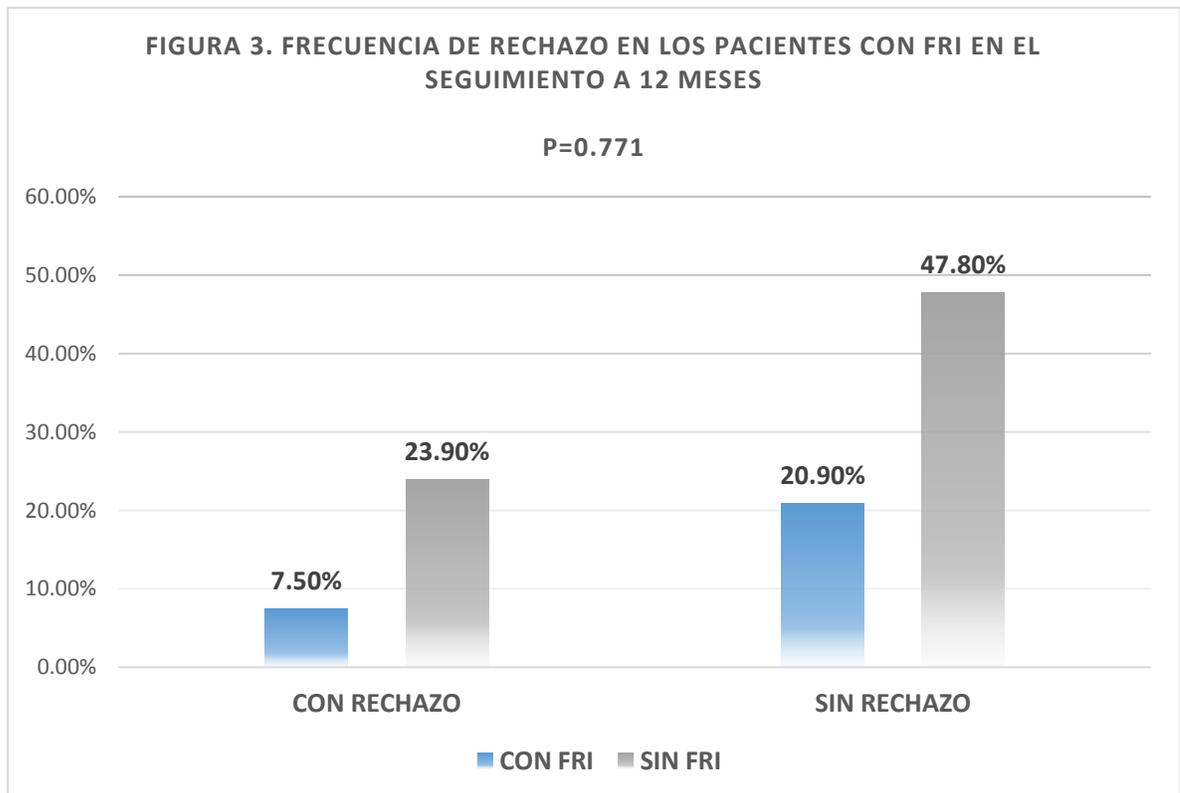
en la tabla 3, se desarrollaron dos modelos de regresión. En el primero se puede observar que el donador fallecido con creatinina menor a 1.1 mg/dl/1.73 m²SC, es protector para presentar la condición de FRI en un 70%. Por otro lado un tiempo de isquemia mayor a 12 horas incrementa el riesgo hasta 6 veces más de presentar Función retardada del injerto.

FIGURA 2. TFG entre ambos grupo con y sin FRI a los 12 meses de seguimiento



*U de Mann-Whitney *para un valor de p significativo < 0.05.*

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular, FRI: Función Retardada del Injerto.



Prueba exacta de Fisher, *para un valor de p significativo < 0.05.

FRI: Función Retardada del Injerto.

En la figura 2 se observa sin presentar diferencias significativas, que en el seguimiento a 12 meses los pacientes con FRI tuvieron una mediana de la TFG menor a 60 ml/min/1.73 m²SC, en comparación con los pacientes que no tuvieron FRI.

En la figura 3 la frecuencia de rechazos en el grupo con la condición de FRI no presentó ninguna diferencia.

12. DISCUSIÓN

En el momento, el trasplante renal es el tratamiento de elección en niños con ERCT, presentando una mayor supervivencia que la diálisis y un correcto desarrollo pondoestatural, social y psico intelectual. Las indicaciones de trasplante se han ampliado con los años, en la edad pediátrica, los resultados a 5 años han mejorado en las últimas 5 décadas, siendo la mortalidad del niño trasplantado menor del 5%. La supervivencia del injerto puede alcanzar el 90% en los riñones de donante vivo y el 70% los de donantes de cadáver, se demuestra en el estudio semejanza respecto a la literatura consultada, sin embargo en nuestro estudio el seguimiento postrasplante solamente fue a 1 año. La causa más común de ERC en nuestra cohorte es Indeterminada seguida por uropatías. Existió mas riesgo intermedio para CMV. Los años en que menor trasplante cadavérico se tuvo en nuestra unidad fue en 2011 y 2016. La mediana de donadores fueron adolescentes de 17 años. La mediana de tiempo de isquemia fue de mayor a 15 horas. Un alto porcentaje de los donadores recibieron aminas vaso activas, arriba del 70%, mientras que el porcentaje de presencia de paro cardiorrespiratorio solo se observó en el 13% de los donadores. (1)

La FRI es considerada como un factor de riesgo para rechazo agudo, este hallazgo no es uniforme en todos los estudios consultados, en nuestro estudio se reporta semejanza con el artículo Delayed graft function and the risk of acute rejection in the modern era of kidney transplantation realizado por W. Kelly Wu, Olusegun Famure, Yanhong Li¹ and S. Joseph Kim sin embargo nuestro estudio tiene la limitante de seguimiento solo el primer año postrasplante, en la mayoría de la literatura consultada se ha dado seguimiento los primeros 5 años postrasplante. (1,2)

Se demostró en nuestro estudio que el donador fallecido con creatinina menor a 1.1 mg/dl/1.73 m²SC, es factor protector para presentar la condición de FRI en un 70%. Por otro lado un tiempo de isquemia mayor a 12 horas incrementa el riesgo hasta 6 veces más de presentar Función retardada del injerto. Se observó que un 30% del total de pacientes cumplieron con la definición de FRI en cuanto al no descenso de la creatinina al menos en 50% dentro de las primeras 48 horas, solamente 1 paciente tuvo necesidad de recibir terapia de sustitución renal en la primer semana postrasplante (4)

El tiempo de isquemia fría es un factor importante para la progresión de daño renal, siendo demostrada su asociación a la aparición de FRI se demuestra en nuestro estudio su relación, así como la asociación a rechazo del injerto en el primer año de seguimiento. El tiempo de isquemia fría es de los principales factores relacionados con FRI.6, Opelz, et al., en el estudio colaborativo de trasplantes (CTS), documentaron que un tiempo de isquemia fría mayor de 12 horas se asoció a mayor incidencia de FRI; Cheung y Chan en una serie de 118 trasplantes encontraron, de igual forma, que una isquemia fría menor a 12 horas no repercute en la incidencia de FRI ni en la supervivencia del injerto.

La edad media del donador fallecido recayó en 15 años de edad, encontrándose edades extremas de hasta 43 años de edad, en el cual uno de los dos pacientes presentó FRI.

De los 20 pacientes que presentaron FRI sólo uno necesitaron tratamiento sustitutivo con diálisis, en este caso hemodiálisis, por urgencia dialítica con acidosis metabólica y sobrecarga hídrica, mientras que 18 presentaron no descenso sostenido de la creatinina hasta por una semana posterior al trasplante. Por otra parte, la mayor incidencia numérica de rechazos agudos en los pacientes con FRI, no es un hallazgo inesperado. La muerte cerebral del donador condiciona una sobreexpresión de mediadores inflamatorios en los órganos de la economía y se ha hipotetizado que este insulto favorece la intensidad del reconocimiento antigénico y consecuentemente la respuesta inmune del receptor. En este estudio, aun cuando la FRI se asoció a mayor pérdida del injerto, la diferencia obtenida no fue significativa. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes que desarrollaron FRI fue significativamente inferior. Se consideró que este hallazgo estaría supeditado a una peor función del injerto renal a lo largo de la evolución postrasplante en los pacientes que habían cursado con FRI. Estudios previos han señalado que la FRR constituye un factor de riesgo independiente en la sobrevida del injerto a corto y mediano plazo. En otras investigaciones también se asocia la FRR con reducción en la función y pérdida del injerto renal, con una sobrevida de 63 % en los pacientes trasplantados que tuvieron FRR y de 83 % en la sobrevida del injerto en los pacientes trasplantados con FRI del injerto a dos años de seguimiento.

Dentro de las complicaciones más frecuentes que se presentaron en los pacientes con FRI durante el año posterior al trasplante, en el cual se hizo el seguimiento, se corrobora la bibliografía internacional con el rechazo al injerto como la complicación que más se presentó hasta en dos ocasiones durante el año y con proporción similar entre humoral y celular, ningún paciente falleció, lo cual es semejante a las series reportadas con mortalidad baja de hasta 0.32%. (15)

13. CONCLUSIÓN:

En la edad pediátrica, está especialmente indicado el trasplante renal, ya que se considera la terapia definitiva, pueden aparecer complicaciones como rechazo, HTA, infecciones, neoplasias, efectos secundarios de la inmunosupresión y recidivas de la enfermedad renal, a parte de las complicaciones propias de la cirugía. Los resultados a 5 años han mejorado en las últimas 5 décadas, siendo la mortalidad del niño trasplantado menor del 5%. La supervivencia del injerto puede alcanzar el 90% en los riñones de donante vivo y el 70% los de donante cadáver. Factores relacionados con la supervivencia del injerto son la edad, la diálisis pretrasplante, el rechazo agudo y la raza. Entre las complicaciones más graves y temidas del trasplante renal pediátrico de donador cadavérico, sin duda la función retardada del injerto constituye un factor importante para comorbilidades como rechazo ya sea celular, humoral o mixto y su aparición dentro del primer año de seguimiento postrasplante. La FRI es una complicación que puede esperarse cuando se tienen estas características: No descenso de la creatinina menos del 50% dentro de las primeras 48 horas posterior a la cirugía, también la necesidad de diálisis dentro de los primeros 7 días posterior a la cirugía, o la combinación de ambas. La FRI es potencialmente evitable tomándose medidas para mejorar las condiciones como es el caso de uso de aminas, el uso de albúmina y mejorar las condiciones hemodinámicas y electrolíticas cuando sea necesario, con una diálisis adecuada pretrasplante, lo anterior requiere de un esfuerzo multidisciplinario del equipo de trasplante, hospital de donación, equipo de procuración y al momento del injerto. La FRI es una entidad multifactorial la cual puede evitarse cuidando las características del donador, así como los cuidados prequirúrgicos, durante la extracción, el traslado y al momento de realizar el trasplante, para mejorar la vida útil del injerto y evitar las complicaciones, con adecuada selección del donador y cuidados del riñón específicos. Se demostró que un tiempo de isquemia mayor a 12 horas incrementa el riesgo hasta 6 veces más de presentar

Función retardada del injerto. Nuestra institución cuenta con toda la experiencia obtenida a través de los años para la realización de trasplante renal pediátrico de donador cadavérico, así como el manejo oportuno de las complicaciones derivadas del mismo, se reporta en nuestro estudio una evolución favorable comparada con los mejores centros del mundo en donde se realiza trasplante renal. Debido a la escasez de órganos para trasplante y a que este problema se incrementa por el alto costo del mismo y por limitaciones sociales y legales, se hace necesario que el nefrólogo clínico, el cirujano de trasplantes y todo el personal involucrado en este procedimiento, identifiquen de forma temprana las posibles complicaciones relacionadas con la función retardada del injerto, con el propósito de prevenirlas y ofrecer un tratamiento oportuno para mejorar la sobrevida del injerto y posiblemente del paciente trasplantado.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	FECHA
Revisión de bibliografía	Marzo-Julio 2016
Entrega de tema de tesis	Agosto 2016
Presentación anteproyecto	Noviembre 2016
Recolección de muestra	Noviembre 2016 – Junio 2017
Interpretación de resultados	Mayo-Junio 2017
Entrega final de tesis	Junio 2017.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cesca E1, Ghirardo G, Kiblawi R, Murer L, Gamba P, Zanon GF. Delayed graft function in pediatric deceased donor kidney transplantation: donor-related risk factors and impact on two-yr graft function and survival: a single-center analysis. *Pediatr Transplant*. 2014 Jun;18(4):357-62.
2. Yarlagadda SG1, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, Parikh CR. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Sep;23(9):2995-3003
3. A. Siedlecki, W. Irish and D.C. Brennan. Delayed Graft Function in the Kidney Transplant. *American Journal of Trasplantation* 2011; 11:2279-2296.
4. Norberto Perico, Dario Cattaneo, Mohamed H Sayegh, Giuseppe Remuzzi. Delayed graft function in kidney transplantation. www.thelancet.com Vol 364 November 13, 2004.1
5. Brnd Schroppe and Christophe Legendre. Delayed kidney graft function: from mechanism to traslation. *Kidney International*(2014) 86, 251-258.
6. Jagbir Gill, James Dong, Michael Eng, David Landsberg and John S. Gill. Pulsatile Perfusion reduces the Risk of Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplants, Irrespective of donor Type and Cold Ischemic Time. *Transplantation* 2014;97: 668-674
7. Marconi L, Moreira P, Parada B, Bastos C, Roseiro A, Mota A. Donor cause of brain death in renal transplantation: a predictive factor for graft function? *Transplant Proc*. 2011 Jan-Feb;43(1):74-6
8. Van Arendonk KJ1, James NT, Locke JE, Montgomery RA, Colombani PM, Segev DL. Late graft loss among pediatric recipients of DCD kidneys. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Nov;6(11):2705-11
9. P. Moreira, H. Sá, A. Figueiredo, and Mota. Delayed Renal Graft Function: Risk Factors nd Impact on the Outcome of Trasplantation. *Transplantation Proceedings*, 43, 100-105 (2011).
10. Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S, Streja E, Krishnan M, Kalantar-Zadeh K. Higher recipient body mass index is associated with post-transplant delayed kidney graft function. *Kidney Int*. 2011 Jul;80(2):218-24
11. Dr.Eduardo Bracho-Blanchett. Trasplante renal en Pediatría. *Revista Mexicana de Anestesiología*. Vol. 34. Supl. 1 Abril-Junio 2011 pp S158-S161 .
12. Monique Choquette, Jens W. Goebel, Kathleen M. Campbell, Nonimmune Complications After Transplantation, *Clínicas Norteamericanas de Pediatría*, (2010) 505-521.
13. José Manuel Palacios. Sociedad Chilena de Trasplante Conferencia dictada en el marco del Congreso Conjunto de Nefrología, Hipertensión y Trasplante, realizado en La Serena entre los días 1 al 4 de octubre de 2003.
14. Molnar, M. Z. et al. Associations of pretransplant serum albumin with post-transplant outcomes in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant*.
15. T. Kälble, A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke, G. Karam, M. Lucan, G. Nicita, C. Süsal. Guía clínica sobre el trasplante renal. *European Association of Urology* 2010
16. Preidler KW, Szolar D, Schreyer H et al. Differentiation of delayed kidney graft function with gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging and Doppler ultrasound. *Invest Radiol* 1996; 31: 364–371
17. Freedland SJ, Mishkin F, Shoskes DA. Effective renal plasma flow calculated from a single blood sample following Technetium-99m mercaptoacetyltriglycine renal scan can predict delayed graft function in renal transplantation. *Tech Urol* 2001; 7: 281–284
18. Norio K, Saareks V, Vapaatalo H et al. Eicosanoids and delayed graft function in human renal transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 2530–2531

19. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 405–414
20. Avihingsanon Y, Ma N, Pavlakis M et al. On the intraoperative molecular status of renal allografts after vascular reperfusion and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1542–1548
21. Boom H, de Heer E, Van Der Wal A et al. The absence of delayed graft function is predicted by the presence of manganese-superoxide dismutase in distal tubules of renal allografts. *Transplantation* 2005; 79: 946–952
22. Mishra J, Ma Q, Kelly C et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatric Nephrology* 2006; 21: 856–863
23. Parikh CR, Jani A, Mishra J et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1639–1645
24. Sadeghi M, Daniel V, Naujokat C et al. Association of high pretransplant sIL-6R plasma levels with acute tubular necrosis in kidney graft recipients. *Transplantation* 2006; 81: 1716–1724
25. Mehta Tk. Quantitative detection of promoter hypermethylation as a biomarker of acute kidney injury during transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38(10): 3420–6
26. Qurashi S1, Ghamdi G, Jaradat M, Tamim H, Aljumah A, Tamimi W, Al Dawood A, Binsalih S, Al Sayyari A. doi: 10.6002/ect.2013.0300. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and the occurrence of delayed graft function after kidney transplant. *Exp Clin Transplant*. 2014 Oct;12(5):396-400
27. E. Rodrigo, E. Miñambres, J.C Ruiz, A. Ballesteros, C Piñera, J.Quintanar. Prediction of Delayed Graft Function by Means of a Novel Web-Based Calculator: A Single-Center Experience. *American Journal of Transplantation* 2012; 12:240-244.
28. Marion Chapal, Florent Le Borgne, Christophe Legendre, Henri Kreis. A useful scoring system for the prediction and management of delayed graft function following kidney transplantation from cadaveric donors. *Kidney International* (2014) 86, 1130-1139.
29. Alvarez S1, Suazo C, Boltansky A, Ursu M, Carvajal D, Innocenti G, Vukusich A, Hurtado M, Villanueva S, Carreño JE, Rogelio A, Irarrazabal CE. Urinary exosomes as a source of kidney dysfunction biomarker in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(10):3719-23.
30. Aquino-Dias1, G Joelsons2, DM da Silva2, RH Berdichewski2, AR Ribeiro, FJV Veronose1,2, LF Goncalves1,2 and RC Manfro1,2. Non-invasive diagnosis of acute rejection in kidney transplants with delayed graft function. *Kidney International* (2008) 73, 877–884.
31. Fonseca I1, Oliveira JC2, Santos J3, Malheiro J3, Martins LS3, Almeida M3, Dias L4, Pedroso S3, Lobato L3, Henriques AC3, Mendonça D5. Leptin and adiponectin during the first week after kidney transplantation: biomarkers of graft dysfunction?. *Metabolism*. 2015 Feb;64(2):202-7.
32. Pianta TJ1, Peake PW, Pickering JW, Kelleher M, Buckley NA, Endre ZH. Clusterin in kidney transplantation: novel biomarkers versus serum creatinine for early prediction of delayed graft function. *Transplantation*. 2015 Jan;99(1):171-9.
33. Hueper K1, Gueler F2, Bräsen JH2, Gutberlet M2, Jang MS2, Lehner F2, Richter N2, Hanke N2, Peperhove MJ2, Martirosian P3, Tewes S2, Vo Chieu VD2, Großhennig A2, Haller H4, Wacker F2, Gwinner W5, Hartung D2. Functional MRI detects perfusion impairment in renal allografts with delayed graft function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Apr 29.
34. Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2009; 9: 1460-1466.
35. Moers C, Smits JM, Maathuis MH et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009; 360: 7-19.

36. Hanto DW, Maki T, Yoon MH, et al. Intraoperative administration of inhaled carbon monoxide reduces delayed graft function in kidney allografts in Swine. *Am J Trasplant* 2010;10:2421-2430.
37. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney trasplant. *Am J Kidney Dis* 2011;57:331-347.
38. Massie BM, O Connor CM, MetraM et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist in acute heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:311-322)
39. Godwin JG, Ge X, Stephan K, Jurisch A, Tullius SG, Iacomini J. Identification of a microRNA signature of renal ischemia reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14339-14344.
40. Gaber A, Patel A, Polinsky M. safety and tolerability of intravenous QPI-1002, a siRNA, for prophylaxis of delayed graft function (DGF) in deceased donor renal allograft recipients at increased risk og DGF: Initial results from a double-blind, phase I first.in.human study. Oral presentation. *Am J Trasplant* 2010; 10: 132.
41. Martinez F, Kamar N, Pallet N, et al. High dose epoetin beta in the first week following renal transplantation and delayed graft function: Results of the Neo-PDGF Study. *Am J Trasplant* 2010; 10: 1695-1700.
42. Vlachopoulos G1, Kassimatis TI, Agrafiotis A. Perioperative administration of high-dose recombinant human erythropoietin for delayed graft function prevention in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transpl Int.* 2015 Mar;28(3):330-40.
43. Cooper M. Kapur S, Stratta R, D Alessandro A. Diannexin, a novel ischemia/reperfusion therapeutic agent, reduces delayed graf function (DGF) in renal trasplant recipients from marginal donors. Oral presentation. *Am J Trasplant* 2010; 10:83.
44. Bedke J, Nelson PJ, kiss E, et al. A novel CXCL protein-based antagonist in acute experimental enal allograft damage, *Mol Immunol* 2010; 47: 1047-1057.
45. [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
46. Molina M1, Apaza J2, González Monte E2, Gutiérrez Martínez E2, Sevillano AM2, Marín JP3, Polanco N2, Hernández A2, Praga M2, Andrés A2. Results of kidney transplantation from deceased donors with acute kidney injury. *Transplant Proc.* 2015 Jan-Feb;47(1):42-4
47. Ali T1, Dimassi W2, Elgamal H2, Alabassi A2, Aleid H2, Altalhi M2, Shoukri M2, Almeshari K2. Outcomes of kidneys utilized from deceased donors with severe acute kidney injury. (*QJM.* 2015 Feb 5.
48. <http://www.divat.fr/en/online-calculators/dgfs>