



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“Evaluación de la presencia de efectos adversos con el uso de  
inhibidores de la calcineurina en pacientes postrasplante renal en  
pacientes pediátricos de 1 a 19 años de edad del Instituto  
Nacional de Pediatría”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

PRESENTA:

**DR. MARTINEZ OCAMPO GEOVANI EFRAIN**



CIUDAD DE MEXICO.

TUTOR:

Dr. Antonio Medina Vega

2021



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.

**“Evaluación de la presencia de efectos adversos con el uso de inhibidores de la calcineurina en pacientes postrasplante renal en pacientes pediátricos de 1 a 19 años de edad del Instituto Nacional de Pediatría”**



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



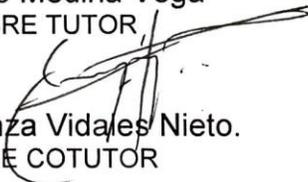
DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



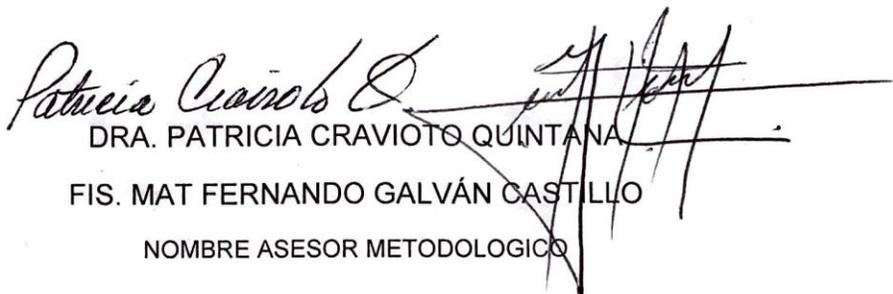
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



Dr. Antonio Medina Vega  
NOMBRE TUTOR



Dra. Esperanza Vidales Nieto.  
NOMBRE COTUTOR



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
FIS. MAT FERNANDO GALVÁN CASTILLO  
NOMBRE ASESOR METODOLOGICO

## ÍNDICE

Antecedentes.....	4
Planteamiento del problema.....	14
Pregunta de investigación.....	16
Justificación.....	17
Objetivo general .....	18
Objetivos específicos.....	18
Material y método.....	19
Variables.....	19
Tamaño de muestra.....	24
Análisis estadístico .....	24
Consideraciones éticas.....	24
Resultados.....	25
Discusión.....	31
Conclusión.....	35
Cronograma de actividades.....	36
Bibliografía.....	37

## ANTECEDENTES:

El trasplante renal constituye la última línea de tratamiento para aquellos pacientes con falla renal. Este procedimiento consiste en la sustitución de la función renal a través del implante de un riñón que en la gran mayoría de los casos es genética e inmunológicamente diferente entre los individuos, y por tanto genera una respuesta de rechazo en su contra.

El interés por el trasplante se desarrolló a principios del siglo XX debido principalmente al rápido desarrollo de las habilidades quirúrgicas y experimentales de la época, especialmente en las técnicas de cirugía vascular. Fue en 1900 cuando Alexis Carell revolucionó la sutura vascular, lo que permitió realizar trasplantes de órganos. El primer trasplante experimental exitoso fue reportado por Emerich Ullmann en 1902 en Viena.

Estos antecedentes dejaron por sentado que es técnicamente posible el trasplante, sin embargo, cabe recordar que en aquellos tiempos los métodos para evaluar la función renal eran escuetos y primitivos; aún se desconocían con precisión los mecanismos inmunológicos del rechazo y se inició la primera guerra mundial, lo que desvió la atención de los trasplantes.

El interés en este tema resurgió a partir de 1946 con Hufnagel, Hume y Landsteiner en el Hospital Peter Bent Brigham de Boston, donde realizaron el primer aloinjerto renal anastomosado en el brazo del paciente, con un periodo funcional corto, esto se atribuyó a algún mecanismo de rechazo lo que centró los esfuerzos ya no en la técnica quirúrgica sino en la búsqueda de los mecanismos inmunológicos del rechazo.

En 1948 los pacientes con gran afección por artritis reumatoide a quienes se administró Cortone (cortisona) de la Compañía Merck en la clínica Mayo dieron la pauta para la investigación del efecto inmunosupresor de la cortisona, sin embargo, el efecto leve aunado a los efectos adversos, desviaron el interés de este medicamento.

El primer trasplante exitoso en el mundo se llevó a cabo en 1954 por Murray JE, Merrill JP y Harrison JH en el Hospital Peter Bent Brigham en EUA; se realizó entre hermanos gemelos homocigotos y tuvo una sobrevivencia del injerto mayor de un año. Joseph E. Murray recibió el premio Nobel de Medicina en 1990 por su aporte en el campo del trasplante renal

Posteriormente, basado en estudios con buenos resultados en animales adultos, en los cuales la radiación corporal total permitía la tolerancia del injerto, se utilizó la radiación corporal total a finales de los años 50's en diferentes centros hospitalarios como París y Boston, sin embargo, este régimen era difícil de controlar y desarrollaba inevitablemente enfermedad injerto contra huésped. Por otra parte mostraba una clara diferencia entre especies.

No fue sino hasta 1962 que en 12 pacientes del Hospital de Boston se utilizó Azatioprina (Imuran) mostrando una supervivencia del injerto a largo plazo en un paciente que recibió un injerto de un donador no relacionado. La dosis de azatioprina era incierta sin embargo comenzaron a hacerse ajustes y se anexó el uso de prednisolona, por algún tiempo este régimen combinado se utilizó como tratamiento de rutina hasta que se sustituyó por Ciclosporina gracias a Sir Roy Calne.

Los resultados a partir de entonces permitieron a los receptores de trasplante renal, incorporarse de nuevo a una vida habitual. Por otra parte, el personal médico se entusiasmó en búsqueda de un mejor esquema de inmunosupresión, de esto nace el suero antilinfocitario.

Durante el mismo periodo, la identificación del antígeno leucocitario humano (HLA) inicialmente por Amos-Terasaki y posteriormente descritos a mayor profundidad por Kissmeyer-Nielsen, permitieron una mejor asignación del injerto renal y una disminución en la presentación del rechazo hiperagudo.

A partir de este momento los esquemas de inmunosupresión se han ido puliendo hasta lograr en la década de los 70's la consolidación que utilizamos hasta nuestros días.

En nuestro país no contamos con un registro único de enfermedades renales, por lo cual se desconoce la verdadera prevalencia de la Enfermedad Renal Crónica, existe poca información acerca de la prevalencia en las primeras etapas de la ERC en la niñez ya que suelen ser asintomáticos, la mayoría de la información epidemiológica sobre la ERC se origina a partir de los datos sobre pacientes en estadio terminal, cuando la terapia de reemplazo renal es necesaria para mantener la vida, aunque se estima que 1 de cada 9 adultos padece enfermedad renal, por lo cual tomando en consideración que la proporción de niños con enfermedad renal crónica en países desarrollados es de aproximadamente 20 a 25% se puede deducir que existen en nuestro país de 3,000 a 6,000 niños con ERC. En 2018 se estimó una incidencia mundial de 9/1,000,000 que se encuentran en terapia de reemplazo renal con un rango de edades entre 4 y 18 años. En registros Europeos hay una incidencia alrededor de 10 a 12 pacientes por millón de población pediátrica. Por estadística la ERC es más frecuente en pacientes varones, y en Norteamérica la incidencia es de dos a tres veces mayor en niños de raza afroamericana. Se ha reportado una mortalidad del 35% de muertes por enfermedad renal crónica en grupo de edad de 10 a 14 años.

En América Latina, México ocupa el primer lugar en trasplante de riñón, de acuerdo al Registro Nacional de Trasplantes (CENATRA) para el 2019 hay 15,356 pacientes en lista de espera para trasplante renal de todas las edades.

Dentro de las causas de enfermedad renal crónica en la edad pediátrica y principales etiologías que llevan al paciente al trasplante renal se encuentra en primer lugar glomerulopatías de origen desconocido, seguidos de glomerulopatías secundarias, entre otras encontramos enfermedades como enfermedad poliquística, nefropatía por malformación anatómica (como causas urológicas), aunque cabe destacar que el paciente también puede presentar falla primaria del injerto, trombosis arterial de la primera semana como etiología que hacen que el paciente se encuentre en listas de espera para trasplante renal.

Hay dos poblaciones emergentes que también necesitan un trasplante renal: pacientes que han perdido un riñón y ahora necesitan uno nuevo y receptores de

trasplantes previos no renales ya que este último grupo tiene un riesgo substancial de desarrollar ERC e incluso Estadio Final de Enfermedad Renal a lo largo del tiempo. Se estima que esta población es alrededor de 20 a 30% siendo más de causa multifactorial; siendo lo más frecuente uso a largo plazo de tratamientos nefrotóxicos.

Actualmente por reportes del boletín Medico del Hospital Infantil de México se aprecia un cambio en la epidemiología con un “incremento en la incidencia de esclerosis segmentaria y focal, sin embargo, las causas de este incremento no se conocen bien; entre las explicaciones para este fenómeno destaca la mezcla racial con afroamericanos (quienes tienen 4 veces más posibilidad de desarrollar falla renal), hispanos (con dos veces más posibilidad de desarrollar ERC) e indios americanos (con 1.8 más posibilidades de tener ERC), la contaminación ambiental que ocasiona un desequilibrio inmunológico entre las respuestas Th1 y Th2, que activa efectores inmunes y esto favorece el desarrollo de glomeruloesclerosis. También se ha visto un aumento en la esclerosis segmentaria y focal asociada con obesidad y, como sabemos, en México la prevalencia del sobrepeso y de la obesidad es de 26% en la población infantil entre 5 a 11 años”.<sup>2</sup>

La supervivencia entre los receptores de trasplantes pediátricos ha mejorado como resultado de la mejoría de las técnicas quirúrgicas, manejo inmunológico, control de infecciones y cuidado cardiovascular. En últimos reportes del 2018 se ha reportado por CENATRA la sobrevida de los pacientes postrasplante; si es riñón de donador vivo se estima a un mes, una sobrevida del 98%, a un año 94% de sobrevida y a 2 años de 84% con un fallecimiento de 17 pacientes de un total de 563 pacientes, en contraste con los riñones de donador cadavérico donde se nota una ligera disminución con respecto al anterior mencionado; al mes con sobrevida de 94%, a 1 año con 87% y a 2 años con 79%, de un total de 266 pacientes, lo cual sugiere mejor predilección por los injertos de donador vivo, sobre el donador cadavérico.

Un trasplante renal requiere una evaluación previa la cual será diferente según el tipo de paciente y la enfermedad de base que lo llevo a la Enfermedad Renal

Crónica, se ha visto que el trasplante es más exitoso si se realiza previo al inicio de la diálisis.

La compatibilidad HLA es un factor a tomar en cuenta pero no es obligatoria, incluso barreras como el tipo sanguíneo han estado disminuyendo, debido a la potencia y seguridad relativa del tratamiento de inmunosupresión actual y los regímenes de seguimiento postrasplante.

Los pacientes deben de estar lo mas actualizados en tanto a sus inmunizaciones, ya que el estado de inmunosupresión a largo plazo aumenta el riesgo de adquirir enfermedades prevenibles por vacunación, una vez pos trasplantados lo excluyen de vacunas vivas y disminuye considerablemente la probabilidad de responder adecuadamente a las vacunas no vivas después del trasplante.

A pesar de esto es importante conocer que un factor importante es la respuesta inmune del injerto la cual tiende a ser compleja, no solo en la forma en la cual se reconoce el complejo de histocompatibilidad alogénica sino también en la respuesta a este reconocimiento que por lo general suele ser dañino para el injerto, la importancia de estos mecanismos afecta el tipo y naturaleza del injerto, la incompatibilidad entre el receptor y recipiente, así como el tipo de inmunosupresión utilizada.

El sistema inmune evoluciona para diferenciar lo propio de lo no propio; vemos que el paciente desarrolla una respuesta inmune innata que es primitiva, no requiere preparación, con afinidad baja, pero reactividad amplia; donde los principales efectores son el complemento, granulocitos, macrófagos, linfocitos citotóxicos, células cebadas y basófilos.

Y una adaptativa que es específica para un antígeno y depende de la exposición previa a un antígeno, por lo cual tiene gran afinidad; las principales células de esta respuesta son linfocitos T y B, siendo estos últimos quienes producen anticuerpos, los linfocitos T actúan como citolíticas y reguladoras, identifican antígenos como fragmentos peptídicos en el contexto de los propios antígenos de histocompatibilidad mayor (HLA), por lo cual son importantes ya que median la

reacción a tejidos trasplantados al ser efectores y reguladores de la respuesta inmunitaria.

Debido a que todos los mecanismos de respuesta pueden causar daño, una adecuada inmunosupresión es usualmente requerida para inhibir es sistema inmune desde un punto central, sin embargo la consecuencia de estos tratamientos traen consigo la susceptibilidad a infecciones, el aumento de riesgo para tener cáncer y algunos efectos adversos del uso prolongado de inmunosupresión, por lo cual para el continuo éxito en el trasplante de órganos se han realizado estrategias lograr la tolerancia inmunológica; estas estrategias se han desarrollado para el momento del trasplante (inducción) y a lo largo de este (mantenimiento), todo esto de manera dirigida para inhibir las distintas vías de señalización del sistema inmune de manera simultánea; los fármacos inmunosupresores se utilizan para amortiguar la respuesta inmunitaria en receptores de trasplante de órganos y enfermedades autoinmunitarias, la terapia de inducción se basa en medicamentos que ayudan a realizar un depleción de células T (61.6%) o antagonistas del receptor de interleucina-2 (33.3%), se utiliza para retrasar la administración de inhibidores de calcineurina o para intensificar el tratamiento inmunosupresor inicial en pacientes con alto riesgo de rechazo, también se llegan a usar estos como profilaxis del rechazo (70% de los pacientes), mientras que los regímenes de mantenimiento son basados en Tacrolimus (96.3%) y micofenolato (93.2%) a menudo junto con corticoides, con el objetivo de dirigir la repuesta al sitio de activación aislado en los linfocitos T.

Los principales grupos de fármacos inmunosupresores utilizados hoy en día son glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina, fármacos antiproliferativos/ antimetabólicos y productores biológicos (anticuerpos).

Como comentábamos los esquemas de inmunosupresión van a varían de acuerdo al tipo de injerto que recibe; paciente con injerto renal de donante vivo; se dividen en relacionado vivo con o sin riesgo de rechazo y en base a esto se puede iniciar un esquema con Micofenolato asociado a metilprednisolona para los pacientes que van a ser sometidos a trasplante renal, el cual actúa de manera rápida, reversible

inhibiendo no competitivamente al IMPDH; lo cual detiene la síntesis del ADN en las células en proliferación en la interfaz G1/s, por lo cual no solo se ha utilizado para preparar al paciente que recibirá el trasplante sino también en el tratamiento de mantenimiento, sin embargo como todo medicamento se debe investigar más sobre una forma de monitorizar adecuadamente al paciente para estimar las concentraciones del metabolito, así como la combinación de fármacos para lograr un óptimo efecto de este, con la mínima exposición posible. Posteriormente se continúa con dosis de triple o cuádruple esquema con tacrolimus, micofenolato, prednisona y dosis de Anti-CD25, a diferencia de si sospechamos que no haya riesgo de rechazo se maneja a paciente con ciclosporina, micofenolato y prednisona, con un esquema muy similar si el trasplante vivo es no relacionado.

Caso similar a si el paciente recibe injerto de donante cadavérico, se inicia un esquema con metilprednisolona y micofenolato, asociado a Anti-CD25, dividiéndose posteriormente si el paciente tiene riesgo nefrológico, ya que se es así; se continúan dosis de Anti-CD 25 con tacrolimus, micofenolato y prednisona, si no lo tiene se continúa el Anti-CD 25 con Ciclosporina con Micofenolato y prednisona.

Los inmunosupresores más eficaces en el uso común son los inhibidores de calcineurina, ciclosporina y tacrolimus, los cuales actúan en las vías de señalización intracelular inducidas como consecuencia de la activación de los receptores de linfocitos T.

La ciclosporina es un polipéptido cíclico de un grupo de 11 aminoácidos producido por el hongo *Beauveria nivea*, el cual inhibe la calcineurina, tiene mejor eficacia contra los mecanismos inmunitarios dependientes de linfocitos T, inhiben de manera preferencial la traducción de señales desencadenada por antígenos en los linfocitos T, disminuye la expresión de muchas lincinas, incluida la IL-2, así como la expresión de proteínas antiapoptóticas y la generación de linfocitos T citotóxicos, incrementa la expresión del factor transformador de crecimiento beta.

Para su administración se utiliza aceite de ricino u estrategias para asegurar su solubilización ya que es muy lipófila e hidrófoba, la absorción de este fármaco es

incompleta después de su administración oral y varía con el paciente y la formulación utilizada, su excreción es difásica, con una semivida terminal de 5 a 18 horas, después de la administración intravenosa la depuración es cercana a 5 a 7 ml/min/kg, en el caso de administración oral, la concentración máxima en sangre es de 1.5 a 2 horas, la administración de alimentos retrasa y disminuye su absorción, las concentraciones sanguíneas se miden 2 horas después de su administración, que pueden usarse en la práctica clínica si el paciente tiene síntomas o signos de toxicidad o si existe rechazo o falla renal inexplicados. Tiene un metabolismo amplio hepático a través del CYP3A hepático y en menor grado por el tubo digestivo y riñones, sus metabolitos se excretan por la bilis en las heces y un 6% por la orina.

La ciclosporina inicialmente fue usada con otros fármacos, incluso en combinación con análogos de la ciclofosfamida, teniendo efectos de inmunosupresión importantes al grado de defunciones asociadas a infecciones, y aparición de linfomas, las principales reacciones secundarias al tratamiento con ciclosporina son la disfunción renal e hipertensión en un 50% de los pacientes postrasplante renal, temblor, hirsutismo, hiperlipidemia e hiperplasia gingival, hiperuricemia, puede producir elevaciones de colesterol LDL.

Por otro lado contamos con Tacrolimus es un fármaco que de primera instancia fue descrito como antibiótico macrólido producido por *Streptomyces tsukubaensis*, con la ventaja de poder vigilar las concentraciones en sangre, no fue hasta 1997 cuando la FDA aprobó su uso como inmunosupresor en el paciente con trasplante renal. Su mecanismo de acción es inhibir la activación de linfocitos T al inhibir la calcineurina, esta se une a una proteína intracelular, la proteína transportadora de FK506-12 (FKBP-12), con lo cual se forma un complejo de Tacrolimus-FKBP-12, Ca, calmodulina y calcineurina, con lo cual se inhibe la actividad de calcineurina fosfatasa, evitando la desfosforilación y traslocación nuclear de NFAT, se inhibe la activación de los linfocitos T.

Tiene la ventaja de poder medir sus niveles de concentración en sangre; en el periodo perioperatorio temprano podemos encontrar niveles de 10 a 15 ng/ml, y en niveles de 100 a 200 ng/ml tres meses después del trasplante. Tiene una absorción

gastrointestinal incompleta y variable, los alimentos disminuyen la tasa y grado de absorción, se une un 75 a 99% a las proteínas plasmáticas; especialmente a la albumina y a la  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida, con 12 horas de semivida tiene un metabolismo hepático por acción de CYP3A y su excreción es a través de las heces.

La dosis oral normalmente aplicada es de 0.2 mg/kg/día para pacientes sometidos a trasplante renal, las dosis varían de acuerdo al tipo de trasplante. Su uso se asocia a nefrotoxicidad, neurotoxicidad (temblor, cefalea, trastornos motores, convulsiones), síntomas gastrointestinales, hipertensión, hiperpotasemia y diabetes (tiene un efecto negativo sobre las células B de los islotes pancreáticos), al igual que otros fármacos inmunosupresores existe un incremento en el riesgo de tumores secundarios e infección oportunistas, dentro de los más comunes esta la diarrea y alopecia. No tiene efectos adversos sobre el ácido úrico o la concentración de colesterol LDL.

Durante años la Ciclosporina se usó de primera línea en el tratamiento de estos pacientes sin embargo tras la llegada del Tacrolimus ha desplazado su uso, una de las razones es debido a que las nuevas generaciones están menos familiarizadas con el uso de Ciclosporina, incluso en países en vías de desarrollo se continúa usando, El efecto encontrado en los pacientes con el uso de Ciclosporina fue la reducción del rechazo agudo en los primeros 3 meses posteriores al trasplante, con un incremento de vida en un año del 15 al 20% pero el Tacrolimus es de 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina en tanto a los efectos inmunosupresores. Los pacientes receptores de trasplante renal tratados con Tacrolimus dan como resultado un 44% en la reducción en la pérdida del injerto en los primeros 6 meses después del trasplante de riñón, no exentos de complicaciones.

En la población pediátrica se introducen algunas complicaciones tales como la necesidad de más inmunosupresión por el metabolismo del fármaco en estos pacientes, con lo cual tienen más riesgo de infecciosas y neoplásicas. Un signo temprano de inmunosupresión inadecuada es el desarrollo de anticuerpos específicos de donantes (DSA) anticuerpos generados por receptores contra loci HLA de donantes, los cuales desafortunadamente son marcadores de cambios

patológicos en la biopsia, que sugieren una nefropatía por aloinjerto, están vinculados a resultados de supervivencia de injerto pobres con pocas intervenciones terapéuticas que sean efectivas.

Por el otro lado al rechazo del aloinjerto podemos encontrar la aparición de virus oportunistas en niños después del trasplante renal; infección primaria con o reaparición del virus de Epstein Barr, virus BK, citomegalovirus y parvovirus (más común), por lo cual es importante el monitoreo sérico de rutina para este tipo de virus en receptores de trasplante asintomáticos con el objetivo de evitar el desarrollo de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, se ha recomendado reducir la inmunosupresión en pacientes que desarrollan estas infecciones virales y hay algunas terapias específicas para algunas infecciones como el uso de Ganciclovir para infección por CMV.

Hoy en día en cualquier paciente trasplantado estamos obligados a lograr objetivos nutricionales óptimos y controlar la salud cardiovascular después del trasplante de riñón pediátrico, el cual es vital ya que la evidencia muestra como un enfoque multidisciplinario centrado en el paciente es probablemente el más efectivo.

## **Planteamiento del problema.**

Las complicaciones dentro de los pacientes con trasplante renal pueden tener lugar tras la realización del mismo, podemos ordenar estas en orden a su cronología:

- Periodo precoz pos-trasplante: primeras 12 semanas, donde las complicaciones van a tener una relación directa con la anestesia, cirugía, idealmente dentro de la primera semana y la segunda a 3er mes donde la mayoría de las complicaciones pueden ser inmunológicas y médicas.

Dentro de los primeros días es importante la dosificación de inmunosupresores e inicio de profilaxis contra infección oportunistas para un adecuado manejo del paciente.

Sin embargo, el paciente puede comenzar a cursar con una disfunción precoz del injerto; que es la complicación mas frecuente tras un trasplante renal, pudiendo este ser durante el Postrasplante inmediato (0 – 7 días) donde el paciente puede evolucionar con una función renal retrasada o ser durante el Postrasplante temprano (1 – 12 semanas).

La etiología de la disfunción precoz del injerto puede ser secundario a un Rechazo Hiperagudo debido a la existencia de anticuerpos preformados donante -específicos o incompatibilidad sanguínea ABO. Puede también cursar con un Rechazo agudo mediado por células T: agresión del sistema inmunológico frente a antígenos extraños del injerto, situación donde interviene la inmunidad innata y adquirida, este puede aparecer mas frecuentemente en los primeros meses tras reducir o modificar la Inmunosupresión, uno de los factores de riesgo son las dosis bajas de inmunosupresión, pacientes hiperinmunizados, se ha visto que depende de la inmunosupresión este puede presentarse precozmente (3-5 días), o más tardío (7 días).

Puede haber rechazo agudo mediado por anticuerpos; que se produce por una sensibilización previa a los antígenos HLA del donante tras transfusiones, embarazos o trasplantes previos, aquí se activa el complemento por unión antígeno anticuerpo

que generan una formación de complejo de ataque a la membrana que produce lesión celular, nuevamente su manifestación depende de la inmunosupresión utilizada o si ha sido desensibilizado previamente.

Cabe destacar que en las últimas dos décadas, especialmente en los años 80s la supervivencia de los receptores mejoro con la introducción de ciclosporina, que permitió una reducción significativa de los eventos de rechazo agudo, fue hasta la década de los 90, con el advenimiento del tacrolimus y el uso de inmunosupresión combinada que la supervivencia del injerto por trasplante renal ha mejorado, en parte gracias al uso de nuevos fármacos inmunosupresores, que gracias a ellos han disminuido la incidencia de rechazo agudo, llegando a alcanzar cifras en torno a un 10-15% en el primer año, además tienen una vida media proyectada en la actualidad para injertos de donador cadavérico de 17.9 años.

Es importante realizar un adecuado manejo de los pacientes postrasplantados debido a que a pesar de que las complicaciones antes mencionadas han tenido una disminución en la incidencia, su presencia genera un mal pronostico para el injerto del huésped, ya que cuando un paciente presenta un rechazo hiperaguda las posibilidades de respuesta terapéutica son escasas, llegando a requerir una trasplantectomia. Por otro lado en un rechazo agudo mediado por células T existen tres modalidades terapéuticas: pulsos de esteroides, anticuerpos policlonales anti-células T y anticuerpos monoclonales OKT3, en un Rechazo agudo por anticuerpos tenemos varias opciones de inmunosupresión.

Claramente podemos notar que la inmunosupresión no solo contribuye a la prevención de complicaciones sino puede servir de tratamiento para la presencia de patologías como rechazo al injerto, cabe mencionar que como toda terapia inmunosupresora el paciente corre el riesgo de cursar con infecciones oportunistas, de ahí la importancia de una buena cobertura antibiótica profiláctica.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los principales efectos adversos con el uso de Ciclosporina y Tacrolimus en pacientes pediátricos postrasplante renal en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido entre el 2007 al 2017?

¿Cuál ha sido la evolución a corto plazo en pacientes con Ciclosporina como inmunosupresión a diferencia de pacientes con uso de Tacrolimus en pacientes pediátricos en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido entre el 2007 y 2017?

## **Justificación**

Con respecto a las cuestiones anteriores sabemos que la Enfermedad Renal Crónica que lleva al paciente pediátrico a una terapia definitiva como el trasplante renal tiene una etiología variada y no tan bien registrada en nuestro medio, por lo cual al realizar este análisis de datos consideramos que podríamos poner más énfasis en las principales patologías renales que llevan a nuestros pacientes a este tratamiento y tratar de evitar que progresen a esta terapia, ya que conlleva grandes riesgos que el paciente presente una cirugía y un estado de inmunosupresión continuo.

Hay que considerar que los pacientes postrasplante son foco de constantes complicaciones que ponen en riesgo no solo del injerto sino del huésped pediátrico, por lo cual es importante conocer estas complicaciones en nuestra población infantil mexicana, principalmente que eventos y con que gravedad montan una respuesta ante un estado postrasplante. Esto resulta de vital importancia porque de esta manera podemos adelantarnos a los eventos críticos, y de esta manera realizar un adecuado abordaje terapéutico del paciente para prevenir un aumento en la mortalidad.

En tanto a la comparación entre el uso de inmunosupresión con medicamentos como Ciclosporina y Tacrolimus podemos generalizar los hallazgos a otras instituciones que realizan similares procedimientos, ya que tratamos de ver cual de las dos terapias inmunosupresoras confiere al paciente un mayor grado de bienestar en el estado postquirúrgico y que inmunosupresor tiene menor número de complicaciones, al terminar con la investigación podremos llegar a la conclusión sobre la mejoría de un medicamento sobre otro y la respuesta del injerto sobre el tratamiento inmunosupresor, siendo de vital importancia para reducir el número de incidencia de rechazo agudo del injerto, de esta manera prolongar la vida del huésped, evitando el mayor número de complicaciones posibles. Esto cobra vital relevancia para los pacientes pediátricos ya que podremos mejorar la calidad de vida, prolongar esta calidad y estos resultados pueden usarse como base para continuar implementando una inmunosupresión más dirigida al paciente con la

seguridad que el grado de complicaciones postrasplante puede verse reducida con esta inmunosupresión, siempre no olvidando la profilaxis antibiótica ya que exponemos a nuestro paciente a un gran número de infecciones oportunistas.

Estos resultados pueden ser traspolados a cualquier otra institución que realice estos procedimientos en pacientes pediátricos, ya que el Instituto Nacional de Pediatría cuenta con una población Mexicana variada.

## **Objetivos**

Objetivo general:

Conocer las principales efectos adversos tras la administración de inmunosupresores en la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría que cursan con un estado postrasplante en un periodo comprendido entre el 2007 al 2017.

Describir la evolución de los pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría en estado postrasplante con los diferentes esquemas de inmunosupresión durante los años 2007 al 2017.

Objetivos específicos:

1. Evaluar el estado de función renal de los pacientes pediátricos por notas previas y laboratorios para clasificar si el paciente presentó alguna complicación en el estado postquirúrgico.
2. Describir las complicaciones presentadas en el paciente pediátrico postrasplante del Instituto Nacional de Pediatría.
3. Comparar cuáles complicaciones fueron mas comunes con el uso de inmunosupresores como Ciclosporina y cuáles fueron presentadas con Tacrolimus.
4. Evaluar y comparar la gravedad de las complicaciones entre ambos inmunosupresores.

## Material y métodos

### - Clasificación de la investigación:

Se propone para este proyecto de investigación un estudio observacional retrospectivo, analítico.

### - Universo de estudio:

En este proyecto se estudiara la población de pacientes que cuenten con expediente en un periodo comprendido entre 2007 y 2017, se incluirá a pacientes tanto masculinos como femeninos con alguna patología renal o alguna otra patología de base que haya llevado al paciente a la insuficiencia renal con tratamiento sustitutivo renal como el trasplante renal y que haya tenido algún esquema de terapia de inmunosupresión.

Mientras que de este estudio se excluirá a pacientes cuyos expedientes ya hayan cumplido la mayoría de edad (>19 años) al momento de haber realizado la sustitución renal definitiva con trasplante renal, en años fuera del periodo de inclusión de este estudio, se excluirá del estudio aquellos pacientes con insuficiencia renal que hayan optado por una terapia diferente al trasplante renal y pacientes del Instituto Nacional de Pediatría que no hayan recibido algún esquema de inmunosupresión.

### - Tabla de variables:

Para este estudio se ocupara el servicio de expediente electrónico de Medsys

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Tipo de injerto	Aloinjerto es el trasplante de tejidos que se realiza entre	Nominal	1) Trasplante de donador vivo relacionado

	individuos de la misma especie		2) Trasplante renal de donador cadavérico
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento a la fecha, es importante para ver si hay una relación entre la edad y el pronostico a corto plazo de los pacientes con trasplante renal.	Intervalo	Años
Medicamentos para inmunosupresión	La inmunosupresión es la inhibición de uno o mas componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato, resultado de enfermedad subyacente o mediante medicamentos. Importante para el pronostico en tanto al uso de uno comparado con otro.	Nominal	1. Ciclosporina: grado de complicaciones con este medicamento. 2. Tacrolimus: grado de complicaciones con este medicamento.
Niveles de Ciclosporina	Es una forma de monitorización de la dosis de medicamentos, es	Nominal	1. 150 – 300; terapéuticos 2. <150; infra terapéuticos

	variable de acuerdo con el estado postrasplante, se ha asociado niveles elevados a nefrotoxicidad.		3. >300 supra terapéuticos
Niveles de Tacrolimus	Es una forma de monitorización de la dosis de medicamentos, niveles elevados se ha asociado a nefrotoxicidad.	Nominal	1. 5 -15; terapéuticos 2. <5; infra terapéuticos 3. >15 supra terapéuticos
Complicaciones	Son las lesiones o afecciones que tras una enfermedad y a consecuencia de ella permanecen durante mas o menos tiempo. En esta variable se medirán la frecuencia de complicaciones que presentan estos pacientes	Nominal	1. Tipo de rechazo: Hiperagudo Agudo Crónico 2. Hepatotoxicidad: Hiperbilirrubinemia leve con elevación de fosfatasa alcalina y GGT con transaminasas mínimamente elevadas 3. Hipertensión: Presión arterial sistólica y/o diastólica $\geq$ P95

			<p>4. Hiperkalemia: Leve 5.5-5.9 mEq/L Moderado 6-7 mEq/L Severa &gt;7 mEq/L</p> <p>5. Hirsutismo: crecimiento de vello en zonas consideradas androgénicas</p> <p>6. Hiperplasia gingival: incremento de tamaño exagerado y desfigurante del volumen de la encía.</p> <p>7. Nefrotoxicidad: elevación persistente de la creatinina.</p> <p>8. Dislipidemias: Colesterol &gt;200mg/dl C-LDL:&gt;130 mg/dl TG: &gt;100 mg/dl C-HDL: &lt;40 mg/dl</p> <p>9. Síndrome de PRESS:</p>
--	--	--	---

			<p>clínicamente cefalea, crisis epilépticas, alteraciones del nivel de alerta, perdida visual o déficit focales. Radiográficas: alteraciones reversibles de la sustancia blanca en región parieto- temporo- occipitales.</p> <p>10. Diabetes Mellitus secundaria</p>
<p>Función del injerto a corto plazo.</p>	<p>Se define como el nivel de creatinina sérica en pacientes vivos en un periodo de observación de 6 meses. Servirá para comparar la función del injerto con el uso de uno u otro inmunosupresor, y estimar la sobrevida del injerto a corto plazo.</p>	<p>Nominal</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Buena creatinina menor a 1 a los 6 meses postrasplante.</li> <li>2. Regular creatinina entre 1 y 2 a los 6 meses</li> <li>3. Mala creatinina mayor a 2 a los 6 meses.</li> </ol>

- Tamaño de la muestra

Para esta investigación se realizara un muestreo por conveniencia, ya que se recolectaran todos los expedientes de pacientes pediátricos operados de Trasplante Renal en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido entre enero 2007 a diciembre 2017.

- Análisis estadístico

Se elaborará una base de datos en programa Excel que incluya todas las variables seleccionadas para el estudio, que se comentaron previamente, para que mas adelante se exporten al programa estadístico SPSS versión 21, se donde se realizara un análisis descriptivo de los datos, los cuales serán representados en cuadros.

- Consideraciones Éticas

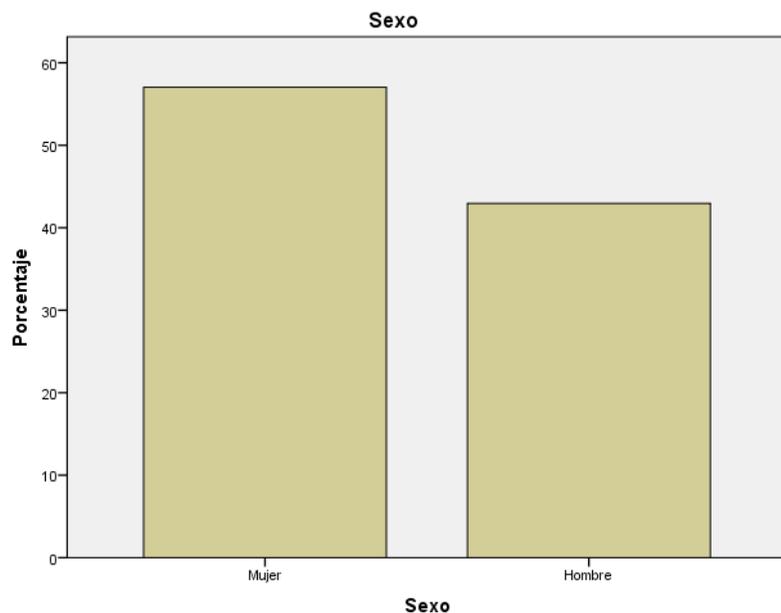
En este estudio de utilizaron métodos de investigación retrospectivo, sin intervención o modificación en variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Se realizará revisión de expedientes atendidos y operados en el Instituto Nacional de Pediatría, manteniendo anonimato de la identidad.

## Resultados

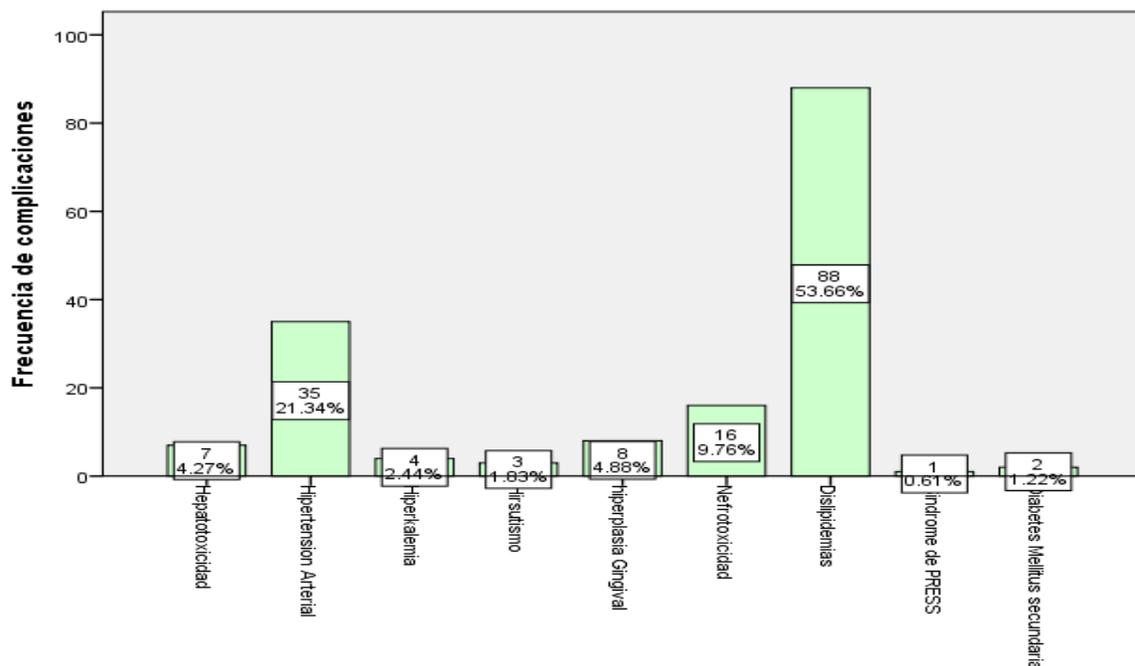
Los registros con los cuales cuenta el Instituto Nacional de Pediatría del periodo de 2007 a 2017, con el diagnóstico de Trasplante Renal hubo 156 pacientes, sin embargo el número de expedientes capturados fue de 148, debido a que se encontraron 7 pacientes a los cuales se les realizó el procedimiento quirúrgico-terapéutico dentro de un rango de edad en límites superiores, no encontrándose así su expediente en físico o en electrónico debido a que por ley no se resguardo dicho expediente, de igual forma por la edad estos pacientes fueron derivados con prontitud a instituciones para su seguimiento por cumplimiento máximo de edad, así mismo se excluyo un caso en el cual se inicio tratamiento inmunosupresor con Ciclofosfamida en lugar Ciclosporina o Tacrolimus.

De estos, 148 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y encontrándose registro de sus expedientes y laboratorios; los pacientes tuvieron una media para edad de 13.18 años con una mediana de 14 años, una desviación estándar de 4.2 años. Entre los

pacientes pos trasplantados se registró una edad máxima de 18 años en 22 pacientes (14.7%) y una edad mínima al trasplante de 1 año de edad (0.6%). La distribución en tanto a genero fue ligeramente similar ya que registramos 57% de pacientes femeninos (n=85) y 43% de pacientes masculinos (n=64).



Se aprecia que los pacientes reciben con mayor frecuencia trasplantes de donador vivo relacionado en un 56%, en comparación a un 43% que reciben de donador cadavérico, de estos mismos podemos observar que 78 pacientes (52%) iniciaron esquema con Ciclosporina y 70 pacientes (47%) lo hicieron con Tacrolimus, Podemos observar que del total, a 6 pacientes se les realizo el cambio de inmunosupresor (Ciclosporina por Tacrolimus) que corresponde al 7.6% y a 1 de nuestros pacientes se les realizo cambio por Sirulimus, al presentar efectos secundarios, se aprecia que este paciente tuvo una función renal moderada con elevación de creatinina postrasplante de 1 a 2 mg/dl, que también puede verse relacionado con la complicación quirúrgica que fue una estenosis de la anastomosis. Cabe mencionar que de los pacientes que fueron tratados con Ciclosporina, 80% se encontraron con niveles terapéuticos dentro de su evolución a 6 meses, encontrándose niveles infra terapéuticos en un 15% (n=12), valores similares en comparación de aquellos bajo tratamiento con Tacrolimus; valores terapéuticos de 83% y 14.9% en rango infra terapéutico (n=11). Si se encontró relación entre la edad y la presencia de niveles de Ciclosporina y Tacrolimus en rangos terapéuticos, mostrando que en pacientes con mayor rango de edad tuvieron niveles terapéuticos en comparación de pacientes mas jóvenes donde se hallaron mas frecuentemente infra terapéuticos, con una Chi cuadrada de 0.041.

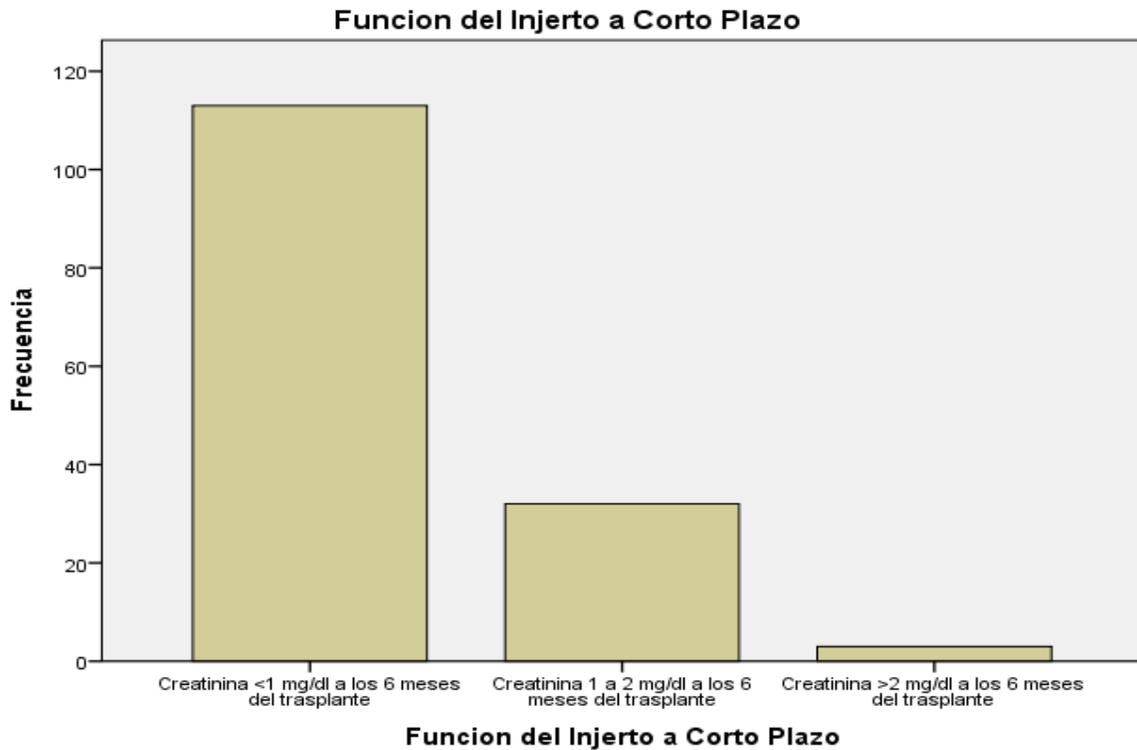


En tanto a las complicaciones más frecuentemente asociadas al uso del inmunosupresor se encontró la Dislipidemia como la más frecuente de todas, con un 53.6% (n=88) posterior al uso de inmunosupresión, en segundo lugar encontramos la hipertensión arterial con un 21.3% (n=35) y la nefrotoxicidad en un 9.7% (n=16) como principales efectos secundarios asociados a la Ciclosporina y Tacrolimus.

Se puede apreciar que de 78 pacientes a quienes se les inicio tratamiento con Ciclosporina, 51 de estos (65%) presento este efecto adverso, en comparación con 70 pacientes a quienes se les inicio tratamiento con Tacrolimus, 52% de estos presento dislipidemia (n=37), se encontró una Chi cuadrada sin valor estadístico de 2.4. Se reporta que de los 78 pacientes con Ciclosporina, 22 de ellos (28%) desarrollo hipertensión arterial sistémica secundaria, mientras que por Tacrolimus se encontró que 18% de estos la presentaban (n=13). En tanto a la presentación de Nefrotoxicidad se encontraron 4 casos de los 78 pacientes que tienen tratamiento con Ciclosporina (5%) y 12 casos de 70 pacientes (17%) con el uso de Tacrolimus. Podemos mencionar que en los casos encontrados en el Instituto Nacional de Pediatría se encontro una relación directa del uso de Tacrolimus con nefrotoxicidad al contar con una Chi cuadrada con valor estadístico de 0.026. Como hallazgo incidental se encontró una asociación de factor protector para aquellos pacientes trasplantados de donador vivo relacionado para nefroprotección debido a que cuenta con una Ods ratio de 3.74. El numero de complicaciones fue similar con el uso de cualquiera de los dos inmunosupresores, se describió un Síndrome de PRESS en uno de los pacientes con el uso de Ciclosporina, el cual se mantenía con niveles en rangos terapéuticos al momento de esta complicación, contando con una buena evolución neurológica, sin embargo no tiene valor estadístico.

En tanto a la función del injerto a 6 meses, podemos encontrar que 76% de los pacientes (n=113) tuvo valores de creatinina <1 mg/dl, considerando esto una buena sobrevida a corto plazo en la mayoría de nuestro pacientes. Se reportaron 32 casos (21%) con creatinina de 1 a 2 mg/dl, y de los 148 pacientes post trasplantados, se

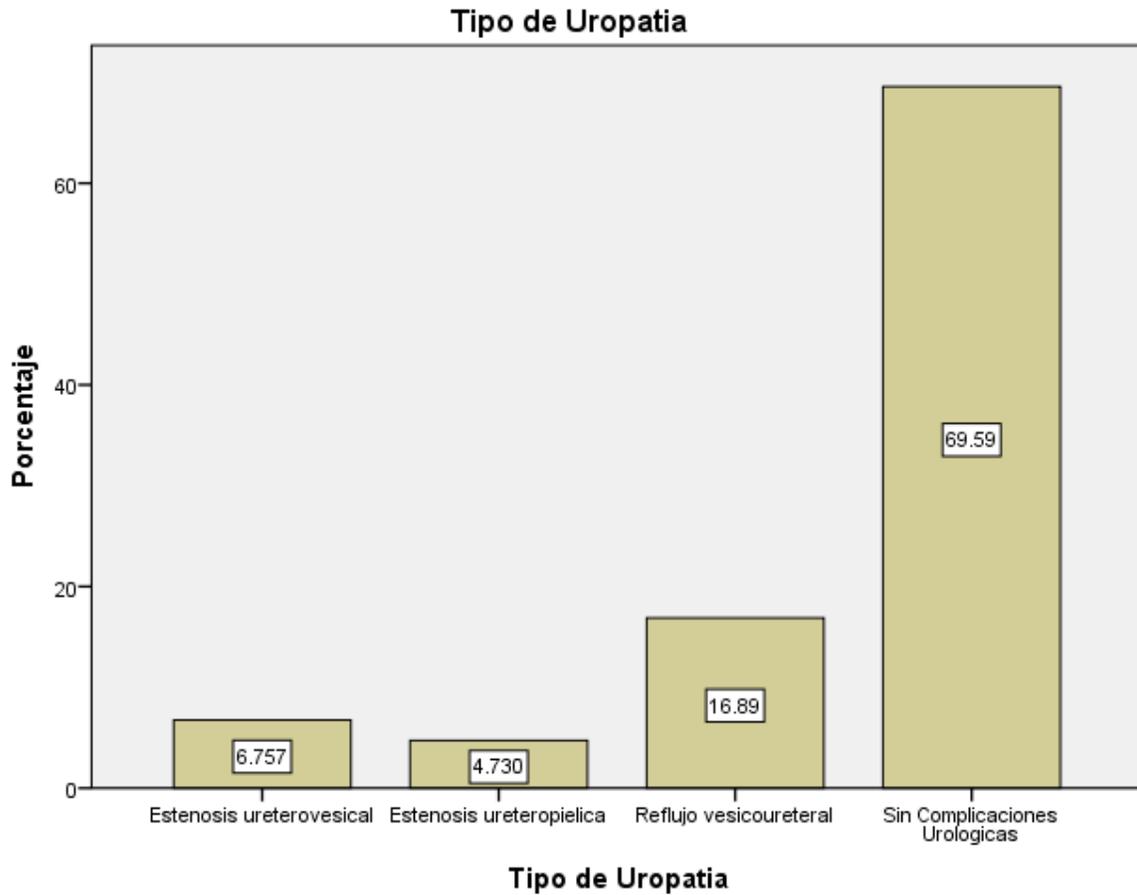
encontraron 3 casos (2%) con una creatinina >2mg/dl, como se observa en la siguiente grafica.



De los 148 pacientes se encontraron 6 pacientes a los cuales se les realizó un análisis de su evolución encontrando que estos tuvieron la necesidad de regresar a un tratamiento de sustitución con Hemodiálisis tras años de evolución, representando el 4% del total de pacientes postrasplantados, de los cuales solo en 3 casos se asoció a niveles infra terapéuticos.

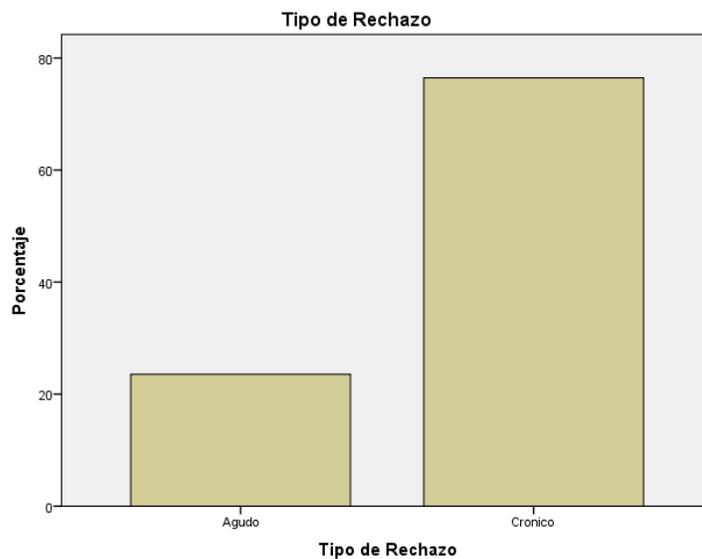
Se reporta una defunción (0.6%) de los 148 pacientes revisados; el mantuvo tratamiento con Tacrolimus, el paciente desarrollo complicaciones infectológicas que lo llevaron a la disfunción organica y subsecuente a la defunción, no hay relación entre el uso de uno u otro inmunosupresor en tanto al riesgo de mortalidad a corto plazo. No se encontró relación con la función del injerto a corto plazo con el uso de Ciclosporina o Tacrolimus, tampoco hubo relación en cuanto al origen del donador, ya sea vivo o cadavérico.

Se encontró de forma paralela que 47 pacientes (31%) tuvieron complicaciones urológicas; siendo el reflujo vesicoureteral la complicación de tipo funcional mas



frecuentemente asociada en un 16.8%, es decir 25 casos de los 47 reportados.

También se encontró que 21% (n=17) del total de pacientes presento Rechazo al injerto en algún momento de su evolución, como previamente lo habíamos comentado algunos de ellos



llegaron nuevamente a la terapia de sustitución con Hemodiálisis. Se evaluó el tipo de rechazo presentado, siendo mas común el Rechazo Crónico del Injerto en un 76.5% (n=13), en comparación en el agudo que se encontró en un 23.5% (n=4) y no se encontró registro de pacientes con Rechazo Hiperagudo del Injerto (n=0). Podemos ver que de los pacientes que usaron Ciclosporina, 13 pacientes presento datos de Rechazo Crónico del Injerto, (76%) en comparación de los pacientes con Tacrolimus, donde se encontró en un 55% (n=11).

No en todos los expedientes durante su evolución del paciente se halló una causa bien definida de la Enfermedad Renal Crónica, de los diagnósticos registrados pudimos recabar esta información; siendo la Nefritis Túbulo Intersticial, la causa mas frecuente con un total de 19 casos reportados, seguido de pacientes con complicaciones Urológicas que llevaron al desenlace de ERC con un total de 11 casos reportados, y por lo menos en nuestro medio que halló 8 casos de Nefropatía Lúpica corroborada por toma de Biopsia que concluyeron en Trasplante Renal.

## Discusión

La Enfermedad Renal Crónica representa una entidad sino frecuente entre la población pediátrica, si es considerada una de las principales causas de mortalidad infantil en México, representando la causa numero 13 en importancia según datos de la Comisión Nacional de Arbitraje Medico (CONAMED).(28)

Se describe que esta enfermedad es más frecuente en varones (29), según la literatura, este estudio no constituye recopilación de todos los pacientes con ERC, sin embargo si podemos ver que de los resultados obtenidos, 57% de nuestra población pediátrica que termino con Trasplante Renal es del genero femenino en comparación con el 43% de nuestros pacientes masculinos. En 2018 se estimó una incidencia mundial de 9/1,000,000 que se encuentran en terapia de reemplazo renal con un rango de edades entre 4 y 18 años. En nuestro estudio se encontró que los pacientes que llegaron a esta terapéutica final que es el trasplante tenían una media de edad de 13.18 años, encontrándose pocos pacientes con edad menor a 10 años a los cuales se les implemento el trasplante, que bien puede ser asociado a la agresividad de la enfermedad de base con la que cursaban que llevo al paciente a este desenlace.

En México no está adecuadamente descrita etiología de la ERC; sin si podemos encontrar que las principales etiologías en el paciente pediátrico son las etiologías de origen desconocido, seguido de glomerulopatías secundarias como enfermedad poliquística, nefropatía por malformación anatómica y falla del injerto que condiciona la necesidad realizar de realizar nuevamente el trasplante; si bien el propósito de este estudio no era definir las principales causas de ERC, tras la revisión de expedientes notamos que gran parte de nuestra población pediátrica no cuenta con un diagnostico etiológico de la ERC, desconocemos la causa de esta problemática, sin embargo correlaciona con lo escrito en la literatura dejando la principal causa glomerulopatías de origen desconocido, seguido de glomerulopatías secundarias; como en este estudio que se asociaron a nefritis túbulo intersticial, que de igual forma no se aunó mas en la causa ya que dentro de la literatura este tipo de daño glomerular puede dividirse en agudo o crónico, siendo las de origen crónico las

únicas que se asociaron a trasplante renal, pero de estas podemos encontrar trastornos mediados por el sistema inmunitario, infecciones, incluso reflujo o nefropatía obstructiva, fármacos, por mencionar algunos. En literatura Europea se ha visto que las anomalías estructurales representan la causa de más de la mitad de casos de ERC en la población pediátrica (29). En series de casos reportados por Chile cerca del 40% de las alteraciones estructurales lleva al fracaso renal, que trae consigo que el paciente amerite tratamiento con trasplante (30); de las causas que pudimos encontrar descritas en los expedientes; las causas urológicas se quedaron con el tercer lugar en frecuencia si tomamos en cuenta a las glomerulopatías secundarias en general y no desglosamos cada una de ellas.

En tanto a las glomerulopatías secundarias halladas en este estudio ocupan gran parte de la población postrasplantada; teniendo como principal representante la Nefropatía Lúpica, seguido de enfermedades glomerulares y síndrome nefrótico. Una de las entidades que condiciona que el paciente tuviese como terapéutica empleada es la enfermedad renal poliquística que se considera una afección renal hereditaria que se encarga de destruir el parénquima renal, contando con 6 casos descritos esta cohorte de pacientes.

Los protocolos estándar en uso para aquellos pacientes con trasplante renal incluyen el uso habitualmente de 3 grupos de fármacos, cada uno dirigido a una localización de la activación de los linfocitos o de la cascada de proliferación que son factores fundamentales en el proceso de rechazo. (31)

Está descrito que el uso de Tacrolimus es superior a la Ciclosporina para mejorar la supervivencia del trasplante y prevenir el rechazo agudo después del trasplante renal, pero con un aumento en los efectos secundarios de diabetes a largo plazo de tipo insulino dependiente, neurológicos y digestivos, después del trasplante (31). Se ha visto que después de un año los pacientes con Tacrolimus sufrieron mucho menos rechazo agudo. En nuestro estudio se analizó la función del injerto a corto plazo que nos puede hablar de la supervivencia a 6 meses del trasplante con la elevación de la creatinina, donde no encontramos diferencia a corto plazo entre el uso de Ciclosporina vs Tacrolimus. En tanto a los efectos secundarios encontrados

con el uso de uno u otro inmunosupresor son similares en nuestro estudio, no se hayo diferencia estadística reportada, sin embargo si podemos encontrar una inconsistencia en tanto a los resultado de nuestra investigación, ya que si hubo una relación directa entre el uso de Tacrolimus y nefrotoxicidad a diferencia del uso de Ciclosporina, si bien esta descrito que hay asociación de Tacrolimus con nefrotoxicidad por daño vascular y glomerular, este confiere menor nefrotoxicidad cuando se utilizan dosis mas bajas del fármaco. (32)

En este estudio podemos ver que también no hay significancia estadística a corto plazo en tanto a la presencia o no de rechazo al trasplante, ya sea el agudo o crónico, a diferencia de lo encontrado en la literatura, sin embargo si seria adecuado llevar este estudio a un periodo mas largo de plazo para ver si hay correlación de rechazo del trasplante a más años de evolución.

Lo que si podemos demostrar es que en nuestra investigación hubo una adecuada asociación entre niveles terapéuticos séricos de cualquiera de los dos inmunosupresores con la edad, con menor control de los niveles séricos en pacientes mas jóvenes, lo cual puede estar asociado a la depuración renal encontrada con las diferencias de edad, así como el nivel de apego al tratamiento por parte del paciente.

Un punto no tomado en cuenta como parte del objetivo de esta investigación fue ver el grado de complicaciones postquirúrgicas encontradas en estos pacientes, se ha definido que existen causas precoces como trombosis vascular, hemorragia, linfocele, fistula urinaria, hidronefrosis, o tardías como estenosis de la arteria renal, podemos observar que una tercera parte (el 31%) de los paciente de esta Institución tuvo complicaciones no inmunológicas, teniendo como principal complicación que el paciente haya desarrollado reflujo vesicoureteral, el cual esta descrito como una de las causas de falla al tratamiento del trasplante. Por lo cual hay que hacer hincapié que el paciente amerita detección oportuna de estas complicaciones para tener mas éxito en el trasplante a largo plazo

Este estudio puede dar pie a nuevas investigaciones sobre el seguimiento de los pacientes a los cuales se le realiza un trasplante renal para poder realizar detecciones e intervenciones tempranas y así promover el mejor desarrollo de estos pacientes.

## **Conclusiones**

Con este estudio podemos considerar que el uso de Ciclosporina versus Tacrolimus es prácticamente similar en nuestra población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, ya que los efectos secundarios no fueron estadísticamente significativos entre uno u otro.

El rechazo renal agudo a 6 meses no se vio más asociado con el uso de Ciclosporina sin embargo hay que ampliar más estos estudios para poder definir si el paciente tiene un mayor beneficio con alguno de los dos inmunosupresores.

Se encontró una ligera diferencia como lo es la nefrotoxicidad mas asociada al uso de Tacrolimus, sin embargo es importante ampliar los estudios para poder definir que en nuestra población es conveniente utilizar el Tacrolimus sobre la Ciclosporina a diferencia de lo que nos hablan los estudios previamente mencionados.

En estos momentos podemos concluir que el paciente pediátrico con un rango de edad de 1 a 19 años tiene una adecuada evolución a corto plazo (6 meses) en tanto a la función renal ya sea con el uso de Ciclosporina o Tacrolimus y los efectos adversos presentados por estos dos inmunosupresores no presentan diferencia estadística para elegir uno sobre otro al momento de iniciar tratamiento posterior al trasplante.

Actualmente no podemos definir cual es la prevalencia en tanto a la etiología de la ERC, pero si podemos concluir que dentro de los pacientes que ameritaron llegar al trasplante renal; las glomerulopatías de origen desconocido siguen siendo las mas frecuentes en la población pediátrica, teniendo un numero importante de pacientes con patologías urológicas que llegaron al tratamiento del trasplante, por lo cual es importante su diagnóstico oportuno y temprano en la población pediátrica para evitar estas complicaciones.

**Cronograma de Actividades**  
**Servicio de Cirugía Pediátrica, Departamento de Trasplante**  
**INP**

Actividades	Ago 2018	Sept 2018	Oct 2018	Nov 2018	Dic 2018	Ene 2019	Feb 2019	Mar 2019	Abr 2019	May 2019	Jun 2019	Jul 2019	Ago 2019	Sept 2019	Oct 2019	Nov 2019	Dic 2019
Búsqueda bibliográfica	X	X	X														
Arco teórico: antecedentes planteamiento del problema			X	X													
Justificación, objetivos (General y específicos)			X	X													
Material y métodos					X	X											
Plan de análisis							X	X									
Recolección de la información								X	X	X	X	X					
Ordenamiento de la información										X	X	X	X				
Análisis de la información												X	X	X	X		
Redacción de la tesis															X	X	X
Presentación de la tesis																	

## Bibliografía

1. Guías KDOQI y KDIGO
2. Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública, Mara Medeiros Domingo, Ricardo Muñoz Arizpe, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México.
3. Medeiros-Domingo M, Romero-Navarro B, Valverde-Rosas S, Delgadillo R, Varela-Fascinetto G, Munoz-Arizpe R. Trasplante renal en pediatría. Rev Invest Clin 2005;57:230-236.
4. Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney
5. Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal, Josee Manuel Gonzalez-Posada, Lourdes Perez Tamajon, Nefrología al día 2012;7:0 | doi: 10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2830.
6. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales, Dra. Josefina Alberú-Gómez, Rev. Investigación clínica, vol. 57 no. 2, México mar./abr. 2005, Departamento de Trasplantes. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
7. Jonathan P. Roach, Margret E. Bock, Jens Goebel, Pediatric kidney transplantation, Seminars in Pediatric Surgery, 06.07.2017
8. Carmen García Meseguer, Anna Vila Santandreu, Trasplante Renal Pediátrico, 2014
9. Rachel M. Engen, MD MS, Meei-Li Huang, PhD, Prospective Assessment of Adenovirus Infection in Pediatric Kidney, 02 de mayo 2018
10. H. Antunes\*, B. Parada, E. Tavares-da-Silva, J. Carvalho, C. Bastos, A. Roseiro, P. Nunes, and A. Figueiredo / 2018 / Pediatric Renal Transplantation: Evaluation of Long-Term Outcomes and Comparison to Adult Population
11. Frank Friedersdorff, Long-Term Follow-Up after Paediatric Kidney Transplantation and Influence Factors on Graft Survival: A Single-Centre Experience of 16 years, noviembre 20 del 2017

12. Maritere Nazario, Safety and utility of surveillance biopsies in pediatric kidney transplant patients, 5 de febrero del 2018
13. Vikas R. Dharnidharka, The utility of surveillance biopsies in pediatric kidney transplantation, 27 julio 2017
14. Claire Mockler, The prognostic value of urinary chemokines at 6 months after pediatric kidney transplantation, Marzo 23 del 2018
15. Ali Benziane, Saliha Boutennoune, Pediatric Kidney Transplant: Experience at an Algerian Nephrology Department, 24 de agosto del 2017
16. Ebru H. Ayvazoglu Soy, Vascular Complications After Renal Transplant: A Single-Center Experience, 2017.
17. Friederike Weigel, Febrile urinary tract infection after pediatric kidney transplantation: a multicenter, prospective observational study, 11 de enero del 2016
18. Stella Stabouli, Long-Term Changes in Blood Pressure After Pediatric Kidney Transplantation, 2015.
19. Kaan Gulleroglu, Low-Grade Persistent Hyperparathyroidism After Pediatric Renal Transplant, 2016
20. Margaret R. Jorgenson, Malignancy in Renal Transplant Recipients Exposed to Cyclophosphamide Prior to Transplantation for the Treatment of Native Glomerular Disease, 2017
21. Ario Takeuchi, Cyclophosphamide-induced tolerance in kidney transplantation avoids long-term immunosuppressive therapy, 2018.
22. Rafael T. Krmar, Clinical value of ambulatory blood pressure in pediatric patients after renal transplantation, 2018
23. Gilad Hamdani, Ambulatory Blood Pressure Control in Children and Young Adults After Kidney Transplantation, Octubre del 2017
24. A. Basiri, S. Zare, Comparison of Renal Growth, Proteinuria and Graft Survival between Recipients of Pediatric and Adult Cadaveric Kidney Transplants, 2017

25. Daphne Michelet, Intraoperative hemodynamic factors predicting early postoperative renal function in pediatric kidney transplantation, 13 de junio del 2017
26. Derisha Naicker, Nationwide conversion to generic tacrolimus in pediatric kidney transplant recipients, 28 de junio del 2017
27. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors, Carla C. Baan, Jonathan S. Bromberg, 2017
28. Comisión Nacional de Arbitraje Médico CONAMED; Recomendaciones generales para mejorar la práctica médica en pediatría de Septiembre del 2012.
29. Carlota Fernández Cambor, Martha Melgosa Hinojosa, Enfermedad Renal Crónica en la infancia, diagnóstico y tratamiento, Protocolo Diagnóstico pediátrico 2014.
30. G. Bocardó Fajardo, J. Moreno Sierra, et al. Aspectos generales del Trasplante renal infantil, Clínicas urológicas de la Complutense, Madrid 2015
31. Webster A, Taylor R, et al. Tacrolimus versus ciclosporina como inmunosupresión primaria para los receptores de trasplante renal, revisión de Cochrane. Kidney and Transplant Group
32. Julio Pascual, et al. Disfunción renal Crónica en pacientes trasplantados renales. Documento de consenso. Nefrología Vol 32. 2012 Madrid