



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

**SOBREVIDA GLOBAL DEL INJERTO SEGÚN EL TIPO DE
RECHAZO DOCUMENTADO POR BIOPSIA EN PACIENTES
TRASPLANTADOS RENALES**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Fadua Rosbith Cruz Vilchis

DIRECTORES DE TESIS :
Dr. Saúl Valverde Rosas

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dr. Horacio Marquez González

Ciudad de México, Febrero de 2021





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.

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

DR. SAÚL TEODORO VALVERDE ROSAS
JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ
ADSCRITO DE LA UNIDAD DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN HIMFG

DEDICATORIA

A Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de esta etapa de mi formación médica, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

A mis padres Fredman y Alicia por brindarme su apoyo, por su comprensión y por animarme a seguir adelante en momentos difíciles.

A mi novio Luis Humberto por creer siempre en mí, por su apoyo incondicional y por ser un pilar importante en mi vida.

A mis Maestros quienes sin su asesoría y conocimientos no hubiese sido posible realizar este proyecto.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez y su personal por brindarme la oportunidad de desarrollar capacidades y competencias que fortalecieron mi formación académica.

A mis pacientes por permitirme aprender de ellos y ser mi mayor motivación e inspiración.

A mis compañeros de generación, porque siempre aprendemos de todos.

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES	7
MARCO TEORICO.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVOS.....	19
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
HIPÓTESIS (DE TRABAJO).....	20
METODOLOGÍA.....	21
DISEÑO DE ESTUDIO:	21
POBLACIÓN	21
TIEMPO Y LUGAR DE ESTUDIO:	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	23
CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIÓN	34
LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES.....	35
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37

RESUMEN

Introducción: El trasplante de riñón es el tratamiento de elección en niños con enfermedad renal en etapa terminal, debido a su clara ventaja frente a otras formas de tratamiento sustitutivo en cuanto a la calidad de vida de los pacientes, su reincorporación a la vida productiva, la supervivencia y los costos a largo plazo. El rechazo agudo (AR) es una complicación común en el trasplante renal y se asocia con una supervivencia reducida del injerto. Los episodios tardíos y múltiples de rechazo agudo se asocian con una peor supervivencia del aloinjerto a largo plazo. Por lo tanto, la identificación temprana y el tratamiento del rechazo agudo son fundamentales para mejorar los resultados a largo plazo.

Metodología: Estudio longitudinal, retrospectivo, analítico, de cohorte con intención de pronóstico. La cohorte se conformará con pacientes trasplantados de riñón en el HIMFG en el periodo comprendido de 2015-2019. El desenlace serán rechazo renal agudo, nefropatía crónica del injerto, pérdida de injerto. Las variables cualitativas serán expresadas en frecuencias absolutas y porcentajes. Se harán grupos de comparación de acuerdo a los desenlaces y se realizará análisis bivariado con prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher. Finalmente el análisis de sobrevida se realizará con curvas de Kaplan Meier y se calculará el valor de p con prueba de log-rank. El programa estadístico empleado será SPSS. Version 20.

Resultados: Durante el periodo de estudio comprendido entre 1 enero 2015 hasta 31 diciembre del 2019, se identificaron un total de 128 pacientes receptores de trasplante renal. Se excluyeron un total de 15 pacientes; por pérdida de seguimiento pos trasplante en el HIMFG, quedando un total de 113 pacientes, quienes cumplieron con los criterios de inclusión. De los cuales se identificaron 47 pacientes con rechazo del injerto, 29 de los receptores que presentaron rechazo eran de donador cadavérico (67.7%), y 18 (38.3 %) donador vivo relacionado, se reportó Nefropatía crónica con pérdida del injerto en el 77.8 % de los receptores de donador cadavérico, en contraste con el 22.2 % de receptores de donador vivo relacionado. En cuanto al tipo de rechazo, se reportó 31.9% con rechazo agudo limítrofe, 55.3 % con rechazo tipo celular (IA, IB), 8.5% con rechazo humoral y 4.2 % con Rechazo Mixto. Al asociar el tipo de rechazo con nefropatía crónica y pérdida de injerto, se evidenció que el rechazo de tipo celular presentó 77.4 % de probabilidad de nefropatía crónica con pérdida del injerto, con valor de p 0.05.

Conclusiones: Los episodios de rechazo agudo generalmente se asocian con una reducción en la supervivencia del aloinjerto a largo plazo, aunque no todos los episodios de rechazo tienen el mismo impacto en la función del injerto a largo plazo. Factores como el momento del rechazo, la gravedad y el número de rechazos agudos, y el grado de recuperación de la función después del tratamiento, todos afectan el resultado a largo plazo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se refiere a un daño renal irreversible y en la infancia tiene su mayor impacto en el niño, la familia y por ende en la sociedad generando también altos costos en salud pública.

La incidencia de ERC pediátrica aumentó lentamente durante los años 80, luego marginalmente hasta la primera década del siglo XXI. Al mismo tiempo la prevalencia de la enfermedad ha aumentado significativamente debido a la mejora del tratamiento médico y quirúrgico de las malformaciones urológicas graves y los trastornos nefrológicos congénitos y adquiridos.

La terapia de reemplazo renal para pacientes pediátricos con enfermedad renal en etapa terminal puede ser difícil. Los niños en diálisis, ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis, tienen una mayor incidencia de morbilidad y mortalidad cardiovascular, de padecer trastornos metabólicos, nutricionales e infecciosos.

El trasplante de riñón es el tratamiento de elección en niños con enfermedad renal en etapa terminal, debido a su clara ventaja frente a otras formas de tratamiento sustitutivo en cuanto a la calidad de vida de los pacientes, su reincorporación a la vida productiva, la supervivencia y los costos a largo plazo. Se ha reportado índices de supervivencia en pacientes con trasplante renal a los 5 años (en el 85-90% de los casos) y a los 10 años (en el 70-80% de los casos).

Desde 1960, el trasplante de riñón se ha realizado en niños, pero solo desde 1980 se ha realizado con más frecuencia en niños pequeños y con necesidades pediátricas, anestesiológicas y quirúrgicas más exigentes y complejas. A pesar de esta mejora, la cantidad de complicaciones y la morbilidad en estos pacientes aún es alta.

Los avances en fármacos inmunosupresores y técnicas quirúrgicas han mejorado el pronóstico del trasplante renal pediátrico, y un resultado exitoso depende de muchos factores; Sin embargo, la falla del injerto y la muerte continúan ocurriendo como resultado de un conjunto de eventos tales como infecciones, rechazo del injerto, inadecuada respuesta a terapia inmunosupresora.

El presente estudio describe las características demográficas de los pacientes del programa de trasplante renal del Hospital Infantil De México en el periodo comprendido entre 2015-2019, la notificación de eventos de rechazo, la respuesta ante el tratamiento dependiendo el tipo de rechazo, así como el impacto en la supervivencia del injerto, y factores pronósticos.

ANTECEDENTES

El trasplante renal pediátrico fue considerado durante mucho tiempo de alto riesgo, sin embargo gracias al desarrollo de centros de trasplante e investigación especializados en la atención pediátrica, a la mejoría en la preparación y selección de donadores y receptores, en la técnica quirúrgica y a nuevos esquemas inmunosupresores los pacientes pediátricos tienen una supervivencia del injerto similar a la reportada en adultos.¹ En 1967 se realizó el primer trasplante renal pediátrico de Latinoamérica en el HIMFG (Hospital Infantil de México "Federico Gómez"), tan sólo tres años después de que se iniciaran los trasplantes renales en adultos en México.

Medeiros-Domingo M, et al en el 2005 publicaron la experiencia del trasplante renal en el HIMFG en el periodo comprendido entre 1987 a 2002. En el periodo estudiado se hicieron en el HIMFG 249 trasplantes renales. Se reportó que la mayoría de los niños acudieron en etapa terminal de la enfermedad renal, lo cual impidió establecer con certeza la causa de la uremia, sin embargo, la etiología estructural se encontró en 24% de los pacientes, seguida por glomerulonefritis en 19.8%.

Por otra parte, 77% de los trasplantes realizados en el HIMFG fueron de donador vivo relacionado. La supervivencia del injerto a tres años fue mejor en los pacientes con riñón de donador vivo relacionado que en los pacientes con riñón cadavérico.

En cuanto a la mortalidad, de 1987 a 1996 murieron 13 pacientes de los 81 trasplantados en dicho periodo, todos por sepsis dando una mortalidad de 16%, mientras que de 1997 a 2002 fallecieron siete pacientes de 161 con una mortalidad de 4.3%, similar a la que presenta NAPRTCS de 4.8%. Esta mejoría se atribuye a una mejor inmunosupresión y vigilancia en el periodo postrasplante. A los tres años postrasplante casi 70% de los pacientes habían presentado un rechazo agudo comparado con 60% de NAPRTCS (The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study).¹

Durante el periodo de estudio comprendido entre 1 enero 2015 hasta 31 diciembre del 2018, se identificaron un total de 90 pacientes receptores de trasplante renal en el HIMFG, de los cuales 62 de ellos se mantuvieron libre de rechazo, en tanto que 28 pacientes presentaron diversos episodios de rechazo durante el seguimiento del estudio, identificándose que la presencia de episodios de rechazo condicionaba una supervivencia del injerto menor del 60% a los 40 meses. Mientras que en pacientes que no habían presentado episodios de rechazo, la supervivencia del injerto era de 90% a los 40 meses.

MARCO TEORICO

“sobrevida global del injerto según el tipo de rechazo documentado por biopsia en pacientes trasplantados renales”

La enfermedad renal es un problema de salud pública a nivel mundial que presenta un aumento en su incidencia y prevalencia, altos costos y pobres resultados.

La definición aceptada de Enfermedad Renal Crónica (ERC) por K/DOQI es:¹ Daño renal > de 3 meses, definido como alteraciones estructurales o funcionales de los riñones con o sin disminución de la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) que puede llevar a la disminución de la TFG manifestada por cualquiera de los siguientes síntomas:

- Anormalidades por patología renal
- Marcadores de daño renal, incluyendo anormalidades en la composición de la sangre u orina o anormalidades en los estudios de imagen renal.
- TFG menor de 60 ml/min/1.73 m²SC por > de 3 meses, con o sin daño renal.

La ERC es devastadora, ya que se asocia con una excesiva mortalidad y morbilidad produciendo problemas específicos en los niños, como la alteración en el crecimiento y en el área psicosocial, teniendo todos estos factores un gran impacto sobre la calidad de vida.

La terapia de remplazo renal (TRR) ha mejorado la supervivencia de los pacientes, disminuyendo la tasa de letalidad a 1.3-1.8 por 100 pacientes por año. Sin embargo, aún la tasa de mortalidad en niños con TRR es 30 veces mayor que la comparada con los niños sanos de su misma edad. Los niños con enfermedad renal severa están en mayor riesgo de muerte en los primeros 2 años de vida.

Existen distintas alternativas terapéuticas para el niño con ERC, cuando ya no es posible el tratamiento conservador de dicha situación (FG <15 ml/min/1,73 m²): hemodiálisis, diálisis peritoneal y el trasplante renal, siendo este el tratamiento sustitutivo de elección en el niño con ERC, ya que confiere una mejor supervivencia, crecimiento esquelético, calidad de vida relacionada con la salud y desarrollo neuropsicológico en comparación con la diálisis, además de su reincorporación a la vida productiva.

Una vez que la tasa de filtración glomerular estimada disminuye a menos de 30 ml / min por 1.73 m² (enfermedad renal crónica en etapa 4), es hora de comenzar a preparar al niño y a la familia para la terapia de reemplazo renal. Como bien se mencionó, el trasplante renal es el tratamiento sustitutivo de elección, al mejorar la supervivencia, esto se demostró en un estudio de Australia y Nueva Zelanda, en el que el riesgo de muerte fue cuatro veces mayor en niños con ERC tratados con diálisis en lugar de trasplante renal ²⁶. Las mejoras en la atención de pacientes jóvenes y los avances en la terapia inmunosupresora también han aumentado la supervivencia del aloinjerto renal y la del paciente.

El trasplante de riñón en niños con ERC da como resultado una supervivencia del paciente a 10 años superior al 90%. Por lo tanto, el tratamiento a largo plazo de estos pacientes se centra en mantener la calidad de vida y minimizar los efectos secundarios a largo plazo de la inmunosupresión. El manejo óptimo de los receptores de trasplante de riñón pediátrico incluye prevenir el rechazo e infección, identificando y reduciendo los efectos cardiovasculares y metabólicos de la terapia inmunosupresora a largo plazo, apoyando el crecimiento y desarrollo normal, y manejando una transición paulatina hacia la edad adulta.²

Sin embargo, la supervivencia a largo plazo del aloinjerto sigue siendo limitada. Muchos factores afectan la supervivencia del paciente-injerto en el trasplante renal como la edad del donador o receptor, sexo, raza, causa de la uremia, tiempo de isquemia fría, compatibilidad HLA, transfusión sanguínea, los grupos sanguíneos y métodos de conservación^{3,4,5}. El rechazo agudo (AR) es una complicación común en el trasplante renal y se asocia con una supervivencia reducida del injerto. Puede ocurrir en menos de tres meses (rechazo agudo temprano) o después de tres meses de trasplante (rechazo agudo tardío)⁶.

Mientras que los episodios de rechazo y la función retardada del injerto aumentan el riesgo de pérdida de aloinjerto renal^{7,8}, las terapias inmunosupresoras reducen la frecuencia de rechazo agudo⁹. Durante los últimos años, la introducción de nuevos fármacos inmunosupresores ha permitido reducir la tasa de rechazo agudo y mejorar de forma muy significativa los resultados del trasplante renal a corto plazo. Sin embargo, esta mejoría no se ha traducido en cambios tan significativos en los resultados a largo plazo, de tal forma que el fracaso tardío del injerto sigue siendo una causa frecuente de reingreso en programas de diálisis y de reentrada en la lista de espera¹².

Con la terapia inmunosupresora moderna, las tasas de episodios de rechazo agudo dentro de los primeros 12 meses para trasplante de riñón pediátrico en los Estados Unidos se reportan en 11%. Sin embargo, el rechazo crónico de aloinjerto es una causa principal de pérdida de injerto en niños.¹¹

Los episodios tardíos y múltiples de rechazo agudo se asocian con una peor supervivencia del aloinjerto a largo plazo. Por lo tanto, la identificación temprana y el tratamiento del rechazo agudo son fundamentales para mejorar los resultados a largo plazo¹³.

El diagnóstico de rechazo agudo no siempre es sencillo en los receptores de trasplante renal pediátrico. Por lo tanto, la mayoría de los centros de trasplante siguen de cerca la creatinina sérica con pruebas de laboratorio en serie para establecer la función renal basal con fin de detectar cambios tempranos en la función del injerto. Algunos centros también realizan biopsias de vigilancia para detectar y tratar el rechazo subclínico, tal es el caso del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Actualmente, la incidencia de rechazo agudo es <15%, y la supervivencia del injerto al año es > 90%. La tasa de pérdida del injerto después del primer año pos- trasplante se sitúa entre 3% y 6% por año.¹⁰

Los resultados de trasplantes a largo plazo en los Estados Unidos han evidenciado aumentos considerables en la supervivencia media del injerto de 6.6 años en 1989 a 8.8 años en 2005 para injertos de donador cadavérico. En cualquier caso, los datos de este registro revelan una disminución en la pérdida anual de injerto de 1989 a 2005 de 6% - 8% a 4% -7%, durante los primeros 10 años posteriores al trasplante.¹²

El rechazo agudo puede tener un impacto negativo de primera magnitud sobre la evolución del receptor. Estudios recientes muestran que los episodios de rechazo celular agudo corticosensibles con recuperación completa de la función renal no tienen impacto sobre la supervivencia¹⁴. En cambio, los episodios de rechazo agudo severo, con componente vascular, y el rechazo agudo mediado por anticuerpos se asocian con una peor supervivencia del injerto.

Como se mencionó anteriormente, la función retardada del injerto aumenta el riesgo de pérdida de aloinjerto renal, se denomina a la insuficiencia renal que persiste después del trasplante. Su definición varía en diferentes estudios, pero generalmente se refiere

a oliguria o al requisito de diálisis dentro de la primera semana después del trasplante
27. Dentro de las principales causas en niños se encuentran:

- Lesión renal aguda postisquémica
- Trombosis o embolización de la arteria o vena renal.
- Rechazo acelerado superpuesto a la necrosis tubular aguda isquémica (ATN)
- Anormalidades urológicas (es decir, fuga urinaria o hematoma)
- Rechazo hiperagudo (generalmente prevenible)
- Factores relacionados con el donante (es decir, inestabilidad cardiovascular, edad avanzada del donante, función renal basada en la creatinina sérica / plasmática).

Lesión renal aguda: varios factores pueden ser responsables de la lesión renal aguda postisquémica. Estos incluyen la edad y el estado del donante, el procedimiento de recuperación específico, la técnica de preservación de órganos, la adecuación del reemplazo de volumen durante y después de la cirugía, y los tiempos de isquemia fría y cálida. El daño tubular puede verse agravado por el uso de [ciclosporina](#) o [tacrolimus](#).

Trombosis Vascul: La trombosis Vascul de la arteria renal o vena es una causa común de fallo del injerto en niños que reciben trasplantes de riñón. El principal riesgo de trombosis es un donante o receptor extremadamente joven. Otros factores de riesgo incluyen la hipercoagulabilidad (como la causada por el síndrome nefrótico crónico) y la malformación venosa en el receptor, diálisis peritoneal pretrasplante, un episodio hipotensor durante o después de la cirugía, la presencia de múltiples arterias y la cirugía de banco. ²⁸

Complicaciones urológicas: Las complicaciones urológicas tempranas post-trasplante incluyen ²⁹:

- Fuga urinaria debido a necrosis ureteral, lesión de la vejiga u obstrucción.
- Obstrucción del tracto urinario, con mayor frecuencia debido a coágulos en el tracto urinario, edema postoperatorio o complicación quirúrgica. Se detecta como hidronefrosis por ecografía renal.

El rechazo agudo: Rechazo agudo del injerto renal es una complicación frecuente de los receptores de riñón pediátrico, que pueden ocurrir varios días, semanas o meses después del trasplante. Se define como un deterioro agudo en la función del aloinjerto, generalmente detectado por una elevación en el nivel de creatinina sérica, que se asocia con cambios patológicos específicos en el injerto obtenidos mediante una biopsia de aloinjerto. Las dos formas histológicas principales de rechazo son el rechazo celular agudo y el rechazo agudo mediado por anticuerpos.

En niños con trasplantes de riñón, la tasa de rechazo agudo ha disminuido en los últimos 30 años. Esta disminución en la incidencia de rechazo agudo parece deberse a la introducción de nuevos agentes inmunosupresores. Según los datos de NAPRTCS, la hospitalización dentro de los primeros 24 meses después del trasplante es causada con mayor frecuencia por infecciones posteriores al trasplante que el rechazo agudo ³⁰.

Los signos clásicos de rechazo agudo, como fiebre y sensibilidad del injerto, se observan con menos frecuencia con los regímenes inmunosupresores actuales. Con regímenes más nuevos, los episodios de rechazo agudo a menudo solo se detectan por un aumento en la concentración sérica de creatinina.

Entre los receptores estables de aloinjertos pediátricos, se recomienda la siguiente estrategia relacionada con el momento de la medición de la concentración de creatinina sérica ³¹:

- Medición diaria durante las dos primeras semanas.
- Dos o tres veces por semana, dos o cuatro semanas después del trasplante.
- Dos veces por semana durante el segundo mes
- Semanalmente del tercer al cuarto mes.
- Dos veces al mes del quinto al octavo mes
- Mensualmente después del octavo mes después del trasplante

El rechazo agudo se confirma histológicamente mediante biopsia renal, una técnica que se puede realizar con un riesgo mínimo en los niños ³². En el caso de un receptor pediátrico de un riñón del tamaño de un adulto, el rechazo puede estar presente sin o solo una pequeña elevación en la creatinina sérica. En este contexto, la biopsia renal puede considerarse antes cuando los resultados de los niveles de creatinina sérica son equívocos. Existe un debate en curso sobre el papel de la biopsia de protocolo en niños para detectar el rechazo subclínico, evaluar la respuesta al tratamiento para el rechazo y la vigilancia de la nefropatía crónica por aloinjerto ³³.

Lesión crónica del aloinjerto: similar a los adultos, la causa más común de pérdida de injerto después del primer año entre los receptores de trasplante en niños es la lesión crónica del aloinjerto (también conocida como nefropatía crónica del aloinjerto). Este es un trastorno mal entendido, y la etiología sigue siendo desconocida. El sistema revisado de clasificación de Banff de 2005 cambió el nombre de nefropatía crónica del aloinjerto a "fibrosis intersticial y atrofia tubular, sin evidencia de ninguna etiología específica" porque se pensaba que la terminología nefropatía crónica del aloinjerto desalienta los intentos de dilucidar la patogénesis subyacente de esta entidad.

En general, el diagnóstico clínico se sugiere por el deterioro gradual de la función del injerto que se manifiesta por un aumento lento de la concentración de creatinina en suero / plasma, aumento de la proteinuria (ocasionalmente causando proteinuria de rango nefrótico) y empeoramiento de la hipertensión. Ocurre al menos tres meses después del trasplante en ausencia de rechazo agudo, toxicidad del fármaco (principalmente inhibidores de la calcineurina) u otras enfermedades nefrológicas.

En una serie de casos pediátricos de 289 aloinjertos de riñón, los factores de riesgo de lesión crónica por aloinjerto incluyeron al menos un episodio previo de rechazo agudo y la administración de dosis bajas de ciclosporina ³⁴. La histología renal de las muestras de biopsia revela la proliferación vascular de las células del músculo liso, la fibrosis intersticial, la atrofia tubular y la esclerosis glomerular ^{35, 36}.

La presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular (IF / TA), que define Nefropatía crónica del injerto, es un hallazgo muy común en varios análisis de biopsias de vigilancia, y se encuentra en más del 60% de todos los injertos 1 año después del trasplante¹². Varios estudios han confirmado que la presencia de IF / TA aislada en injertos estables no se asocia con un peor pronóstico para el trasplante ¹⁵ y que se deben identificar otros tipos de lesiones que puedan contribuir a la disfunción crónica.

Francesc Moreso et al, según su estudio durante los primeros meses posteriores al trasplante, observaron una pérdida en la función renal asociada con daño por isquemia / reperfusión y episodios de disfunción inmunológica celular o disfunción mediada por anticuerpos. Posteriormente, muchos injertos mantuvieron una función renal estable durante varios años, con disminuciones progresivas en la función renal solo si ocurría algún evento desencadenante. Estudios recientes sugieren que este fenómeno a menudo se observa en correlación con la aparición de anticuerpos específicos de donantes (DSA) de novo en el contexto de inmunosupresión inadecuada.¹⁶ El patrón histológico observado es el de rechazo humoral crónico¹⁰, caracterizado por la presencia de inflamación por microcirculación en el injerto y glomerulopatía del trasplante (con o

sin depósitos de C4d). La no adherencia a los tratamientos inmunosupresores y el uso de una terapia mínima de inmunosupresión (debido a patologías asociadas u otras razones) parecen ser las causas principales de este fenómeno. Además, el tratamiento insuficiente puede estar asociado con episodios de rechazo agudo tardío (celular, humoral o mixto), que producen una respuesta inadecuada al tratamiento. Otros mecanismos pueden asociarse con menos frecuencia con este fenotipo (glomerulonefritis recurrente o de novo o enfermedades concomitantes graves).

Un segundo fenotipo de disfunción crónica del aloinjerto que puede surgir es cuando el daño producido durante los primeros meses después del trasplante conduce a una pérdida progresiva y lenta de la función renal en los años siguientes.

Los análisis de las biopsias de vigilancia muestran que el rechazo celular agudo persistente puede afectar del 5% al 10% de todos los injertos, y podría contribuir a una pérdida progresiva en el funcionamiento de las nefronas, con IT / TA progresiva y glomeruloesclerosis.

La distinción entre rechazo agudo humoral (RAH) y rechazo agudo túbulo-intersticial (RATI) es importante desde el punto de vista etiopatogénico, clínico y terapéutico, ya que el RAH conlleva un peor pronóstico y un mayor porcentaje de pérdida de injerto. Si bien el RATI presenta unos criterios histológicos bien caracterizados y graduados por consenso internacional según el grupo de expertos de Banff, mientras que la identificación de RAH en la biopsia renal es más problemática, por tres razones fundamentales. En primer lugar, no existen alteraciones histopatológicas específicas; en segundo lugar, las alteraciones pueden no ser representativas y de mínima intensidad y, en tercer lugar, pueden coexistir con un RATI ¹⁷.

El diagnóstico de rechazo se realiza utilizando los criterios de Banff; la categoría de rechazo mediado por anticuerpos se modificó en 2013 agregando el rechazo mediado por anticuerpos C4d negativo. Feucht, et al. fueron los primeros investigadores que utilizaron como prueba diagnóstica el anticuerpo anti-C4d. Éste es un producto de degradación del factor del complemento C4, que se activa normalmente en la vía clásica y que forma una unión covalente con los elementos tisulares en el lugar de activación que es estable y duradera, características por las cuales es útil como marcador diagnóstico. Estos autores comprobaron que la supervivencia del injerto a un año era muy inferior en los casos que expresan C4d (57% frente al 90%)¹⁷.

Tabla 1. Comparativa de hallazgos morfológicos entre rechazo agudo humoral y rechazo agudo túbulo-intersticial

	RAH (C4d+)	RATI (C4d-)
Neutrófilos en CPT	65%	9%
Glomerulitis	55%	4%
NTA	75%	9%
Necrosis fibrinoide glomerular	20%	0%
Necrosis fibrinoide arterial	20%	0%
Tubulitis	75%	100%

CPT: capilares peritubulares; NTA: necrosis tubular aguda
 Tabla extraída del artículo de Mauyyedi, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation II. Morphology, immunopathology and pathology classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:779-87.

Se establecieron los criterios para el diagnóstico de RAH o mediado por anticuerpos ^{16,23}, que incluyen tres aspectos fundamentales:

1. Evidencia morfológica de daño agudo tisular en el órgano trasplantado:

- a. Daño tubular agudo.
 - b. Neutrófilos y/o células mononucleares en capilares peritubulares y/o glomérulos, y/o trombosis capilar.
 - c. Arteritis intimal/necrosis fibrinoide/inflamación intramural o transmural en arterias.
- 2.- Evidencia inmunopatológica de actividad de anticuerpos: C4d y/o (raramente) inmunoglobulinas en capilares peritubulares. El depósito de C4d debe ser intenso y difuso (>50%).
- 3.- Evidencia serológica de anticuerpos circulantes contra antígenos HLA u otros antígenos antiendotelio del donante.

El tratamiento del rechazo celular no ha cambiado en las últimas décadas y se realiza basándose en corticoides y/o timoglobulina. El tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos se basa en la remoción de anticuerpos por inmunoadsorción o recambios plasmáticos terapéuticos, con gran variabilidad entre los grupos en cuanto a tratamientos complementarios (esteroides, gammaglobulina polivalente humana, bortezomib, rituximab o eculizumab) a fin de detener su producción.²²

Se ha clasificado el rechazo según las características histológicas y con un correlato patogénico en rechazo celular y humoral. El rechazo celular ha disminuido su incidencia luego de la introducción de tacrolimus y micofenolato. Sin embargo, la supervivencia de los injertos no ha cambiado en los últimos 20 años, siendo la principal causa de pérdida de los injertos el rechazo humoral crónico^{7,8}, el diagnóstico y tratamiento precoz del rechazo mejora el pronóstico. La incidencia de rechazo agudo es mayor en los primeros 6 meses, mientras que el rechazo crónico aumenta luego del año, en especial en el subgrupo de alto riesgo inmunológico.¹⁰

Como bien se mencionó el diagnóstico de rechazo es histológico, utilizando los criterios de Banff. Dicha clasificación se revisa cada 2 años, la última actualización se realizó en 2015 y se celebró en marzo 2017. La ventaja de utilizar la clasificación de Banff es su correlato patogénico y pronóstico.

Se reconocen 2 categorías histológicas en Banff: el rechazo mediado por células y el rechazo mediado por anticuerpos, agregando el término rechazo mixto cuando coexisten ambos^{18,19}.

Rechazo mediado por células T

El rechazo mediado por células T se caracteriza por infiltración fundamentalmente de macrófagos y linfocitos en el túbulo-intersticio. Según la clasificación de Banff las principales lesiones diagnósticas de rechazo agudo mediado por células T incluyen la inflamación intersticial (i), la tubulitis (t) y la arteritis de la íntima (v). Dentro de la categoría de rechazo mediado por células T encontramos el rechazo agudo y crónico. Los cambios borderline se diagnostican cuando la inflamación intersticial y/o tubulitis son de grado leve y no alcanzan el umbral para el diagnóstico de rechazo (t1,t2,t3, inflamación intersticial). Estas alteraciones son sospechosas de rechazo agudo pero no específicas y pueden observarse en otras condiciones. La razón de incorporar la categoría borderline al diagnóstico de rechazo es que el rechazo es un proceso que se desarrolla gradualmente.

Rechazo mediado por anticuerpos

Existen 3 categorías de cambios mediados por anticuerpos: C4d sin rechazo, rechazo mediado por anticuerpos agudo y rechazo mediado por anticuerpos crónico.^{17,21}

Lesiones histológicas (agudas o activas)

La lesión histológica fundamental es la inflamación de la microcirculación manifestada por glomerulitis (g), capilaritis peritubular (ptc) y microangiopatía trombótica. También puede observarse frecuentemente necrosis tubular aguda y más raramente arteritis íntimal.

Interacción actual o reciente de los anticuerpos con el endotelio

Es el segundo pilar diagnóstico e incluye la presencia de C4d en capilares peritubulares, la inflamación microvascular moderada dada por la suma de glomerulitis y capilaritis con una puntuación mayor a 2 ($g + cpt \geq 2$) y la expresión aumentada de transcritos de activación endotelial u otro marcador de activación endotelial.

C4d se reconoció históricamente como característico del rechazo mediado por anticuerpos, es un producto clivado de la activación de la fracción C4 del complemento y no tiene acción biológica conocida. Puede ser activado por la vía clásica y de las lectinas y sirve como huella del conflicto antígeno-anticuerpo en la superficie del endotelio.

Anticuerpos donante específico

Los anticuerpos donante específico (ADE) pueden estar dirigidos contra moléculas HLA o no HLA del endotelio. Los anticuerpos HLA donante específico constituyen el 90% de los ADE responsables de los rechazos mediados por anticuerpos. Estos deben ser determinados en el momento del diagnóstico. Los ADE pueden estar dirigidos contra moléculas de HLA clase I (A, B y C) o HLA de clase II (DP, DQ y DR).

Rechazo mediado por anticuerpos crónico activo

El rechazo mediado por anticuerpos crónico constituye una de las causas principales de pérdida de los injertos, y se asocia a mal pronóstico. La característica que permite el diagnóstico es el hallazgo histológico de la glomerulopatía del trasplante (GT). La GT se diagnostica en etapas avanzadas por microscopía óptica por la aparición de dobles contornos y expansión de la matriz mesangial. Los cambios leves en la microscopía de luz están asociados con cambios avanzados en microscopía electrónica (ME) y mal pronóstico. Los cambios preceden a cualquier manifestación clínica. En la microscopía electrónica se aprecia la multilaminación de la membrana basal capilar y/o engrosamiento y duplicación de la membrana basal glomerular²¹.

Tratamiento de Rechazo mediado por células T

El tratamiento recomendado de primera línea es el uso de metilprednisolona. El 60-70% de los rechazos responden al uso de esteroides, con descenso de la creatinina entre los días 3 y 7, con una media de 5 días. Se recomienda para catalogar un rechazo mediado por células como corticorresistente esperar 5 días y determinar si la creatinina retorna a niveles basales $\pm 20\%$.

En el rechazo resistente a los corticoides y en los casos de rechazo severo (1B) se recomienda el uso de anticuerpos policlonales anti-linfocito T, La dosis recomendada de timoglobulina es: 1 a 1,5 mg/k/día (dosis acumulada máxima total 6-10 mg/kg), con una duración del tratamiento de 7 a 14 días por vía endovenosa. Las principales complicaciones de este tratamiento son linfopenia y trombocitopenia, infecciones oportunistas y la aparición de linfomas a largo plazo.

En caso de no haber respuesta al tratamiento es conveniente realizar un nuevo estudio histológico para descartar un rechazo mediado por anticuerpos añadido, ya que el rechazo celular es un factor de riesgo para el rechazo humoral posterior.

Tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos

El tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos agudo se basa en la remoción de los anticuerpos circulantes, inhibición de los anticuerpos residuales, disminución de la formación de los mismos, minimizar la alorrespuesta y la activación terminal del complemento.

En las Guías KDIGO 2009 se sugiere el tratamiento del rechazo humoral agudo con metilprednisolona, recambio plasmático terapéutico e inmunoglobulinas polivalentes endovenosas.^{21,22,23}

Los efectos postulados de la IgIV en el sistema inmune incluyen la neutralización de anticuerpos y citoquinas, depleción de neutrófilos y eosinófilos, eliminación de anafilatoxinas tales como C3a y C5a, bloqueo de los receptores celulares, reducción de la vida media de anticuerpos por la competencia con anticuerpos patológicos para la unión a los receptores. El rituximab, anticuerpo monoclonal dirigido a las células CD20 positivas, por su mecanismo de acción, aparece como un tratamiento prometedor en el rechazo mediado por anticuerpos.

El pronóstico del rechazo mediado por células depende de su severidad y respuesta al tratamiento. El que responde parece no tener impacto en la sobrevida del injerto, mientras que el rechazo celular tardío y el asociado a arteritis son los que conllevan peor pronóstico. Además, el rechazo celular se asocia a la formación de anticuerpos donante específico en un 15% de los casos y al desarrollo rechazo humoral subsiguiente.

El rechazo agudo mediado por anticuerpos aumenta el riesgo de rechazo humoral crónico y disminuye la sobrevida del injerto.

El informe NAPRTCS mostró que el rechazo agudo precoz o tardío constituía un factor de riesgo para el desarrollo de rechazo crónico, y que la existencia de 1 episodio de rechazo agudo incrementaba el riesgo de rechazo crónico en 3 veces, cifra que aumentaba a 12 al existir 2 o más episodios de rechazo agudo. Un episodio de rechazo agudo tardío, es decir, más allá de los 12 meses de trasplante, aumentó el riesgo en 6 veces el valor normal. El rol que juega la aparición de los nuevos medicamentos en la disminución del rechazo agudo es de la mayor importancia, tal como se ha demostrado en los estudios de micofenolato, y con la introducción de los anticuerpos antirreceptor de IL2, que disminuyen la incidencia de rechazo agudo desde un 44 a un 30% aproximadamente en estudios publicados en experiencias multicéntricas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, al igual que en otras partes del mundo, la Enfermedad Renal Crónica (ERC) constituye un problema de salud pública, asociado a elevada morbilidad, mortalidad, grandes costos y una calidad de vida disminuida.

La ERC no solo es importante por ser tan frecuente, sino que también se asocia con malos resultados; por ejemplo, el riesgo de muerte prematura primariamente por enfermedad cardiovascular es, en promedio, 100 veces mayor en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que el riesgo de llegar a diálisis.

Las consecuencias de la enfermedad crónica en niños son devastadoras, condenando a los pacientes a niveles de discapacidad de por vida. Por lo cual constituye un problema de salud pública a nivel mundial.

El trasplante renal se caracteriza por una mejoría significativa en el pronóstico y es la mejor opción terapéutica para los niños con ERC.

Por tanto, es necesario realizar estudios recientes que evalúen la sobrevivida de los injertos renales con el propósito de analizar sus éxitos y fracasos, y establecer estándares de atención que se basen en la experiencia pasada y asegurar una atención continua y mejorada a corto y largo plazo de niños con problemas renales.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En el programa de trasplante renal del Hospital Infantil de México Federico Gómez:

¿Cuál será la Sobrevida global del injerto según el tipo de rechazo documentado por biopsia en pacientes trasplantados renales?

JUSTIFICACIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los niños con enfermedad renal en etapa terminal con un impacto positivo en la supervivencia y la calidad de vida. Sin embargo, algunas complicaciones afectan la morbilidad y la mortalidad. Este estudio examina la tasa de supervivencia del órgano durante un período de 5 años en el Hospital Infantil De México Federico Gómez.

El rechazo de aloinjerto es la complicación más importante que reduce la supervivencia del injerto después del trasplante. En las últimas tres décadas, gracias a los avances tecnológicos y de la inmunosupresión, ha mejorado significativamente la sobrevida tanto del paciente como del injerto. Sin embargo, en el trasplante renal pediátrico existen factores técnicos, inmunológicos, metabólicos y psicológicos que implican diversos problemas y mayor riesgo que en la población adulta por lo que se requiere de un equipo especializado y multidisciplinario para así lograr óptimos resultados.

En la larga lista de complicaciones que significaron una pérdida del injerto en la publicación del NAPRTCS, destacan en primer lugar el rechazo agudo y crónico, con 230 y 437 casos, respectivamente, casi el 50% de todas las causas de falla del trasplante, valores superiores a los encontrados en la población adulta. Esta diferencia se ha atribuido a varios factores propios de los niños como son una mayor reactividad inmunológica, diferencia en el metabolismo de los fármacos y a retraso en el diagnóstico y tratamiento del rechazo.

La importancia del oportuno diagnóstico y tratamiento de los episodios de rechazo agudo, y en especial su prevención, queda demostrada por el impacto del rechazo agudo en la sobrevida del injerto a largo plazo.

Este estudio permitirá continuar el análisis de los datos del programa de trasplante renal a fin de evaluar la efectividad de las intervenciones durante el periodo peri y posoperatorio con el propósito de garantizar la supervivencia del injerto trasplantado y disminuir la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

En el programa de trasplante renal del Hospital Infantil de México Federico Gómez:

Determinar la Sobrevida global del injerto según el tipo de rechazo documentado por biopsia en pacientes trasplantados renales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar la sobrevida del injerto con respecto al tipo de donador
- Analizar la sobrevida del injerto con respecto a la etiología de la Enfermedad Renal Crónica
- Identificar el Tiempo promedio de presentación de rechazo renal
- Determinar la incidencia de rechazo tipo celular en los pacientes trasplantados renales
- Determinar la incidencia de rechazo tipo humoral en los pacientes trasplantados renales
- Determinar la incidencia de rechazo Mixto en los pacientes trasplantados renales
- Evaluar la respuesta al tratamiento según el tipo de rechazo documentado por Biopsia
- Exponer la tasa de pérdida de injerto renal según el tipo de rechazo documentado por Biopsia

HIPÓTESIS (DE TRABAJO)

En el programa de trasplante renal del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Existirá una mayor pérdida del injerto en el rechazo de tipo celular (por biopsia) a cinco años.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE ESTUDIO:

- **Tipo de estudio:** longitudinal, retrospectivo, analítico, de cohorte con intención de pronóstico.
- **La cohorte** se conformará con pacientes trasplantados de riñón en el HIMFG en el periodo comprendido de 2015-2019.
- **Desenlace:** rechazo renal agudo, nefropatía crónica del injerto, pérdida de injerto

Las variables de exposición (INDEPENDIENTES) serán:

Sexo del receptor, Edad del donador, Etiología de Enfermedad Renal Crónica, Tipo de donador, Tiempo de isquemia fría, Complicaciones quirúrgicas, Complicaciones médicas, Riesgo para CMV, Función retardada del injerto, tipo de terapia sustitutiva renal pretrasplante.

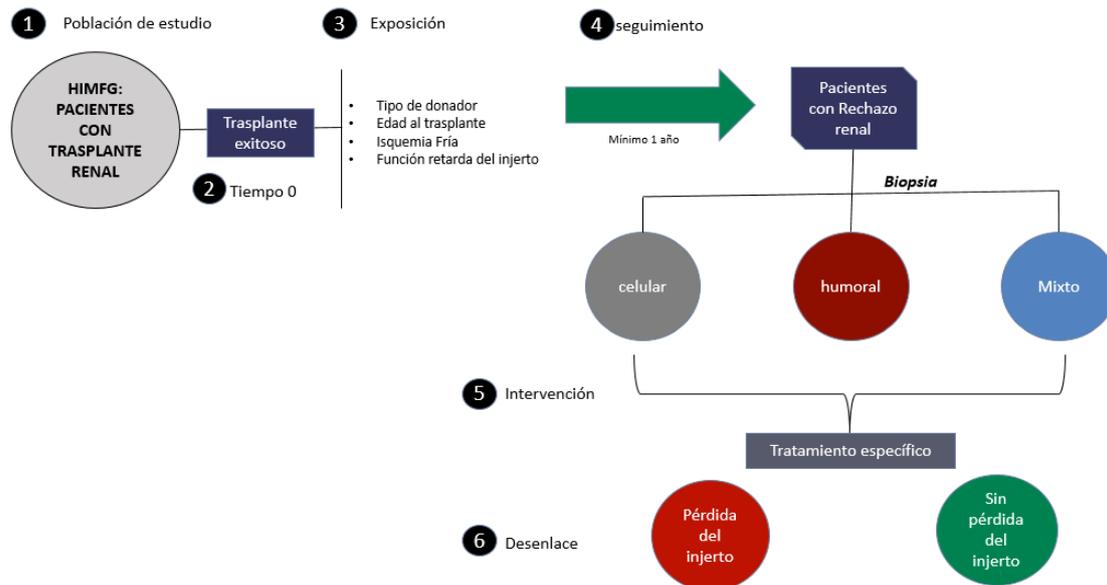
Las variables de desenlace (DEPENDIENTES) serán: Tipo de rechazo por Biopsia, tiempo de aparición del rechazo, Tratamiento según el tipo de rechazo y respuesta, Nefropatía crónica del injerto, pérdida del injerto.

POBLACIÓN

- Se realizará la revisión de los expedientes de los pacientes en el programa de trasplante renal en el Hospital Infantil De México Federico Gómez en el periodo comprendido entre 2015-2019, en quienes se documentó por Biopsia rechazo del injerto, con seguimiento a cinco años.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes de ambos sexos de 1 a 18 años.• Pacientes con Enfermedad renal crónica en protocolo de trasplante y con procedimiento inmediato exitoso (<48 hrs) en el HIMFG• Con injerto de donador vivo relacionado o cadavérico.• Registrado en el Centro Nacional De Trasplante de México.	<ul style="list-style-type: none">• Trasplantado en otro centro Hospitalario.• Retrasplante Renal	<ul style="list-style-type: none">• Perdida de seguimiento en el HIMFG

DISEÑO: COHORTE INTERVENIDA



TIEMPO Y LUGAR DE ESTUDIO:

Se realizará la revisión de los expedientes de los pacientes en el programa de trasplante renal en el Hospital Infantil De México Federico Gómez en el periodo comprendido entre 2015-2019.

El tiempo de seguimiento se garantizará con las consultas y hospitalizaciones. El tiempo 0 se contará a partir del trasplante renal o cumplimiento de los criterios de selección.

Las fuentes de información son los expedientes clínicos: se tomaron los datos generales y las variables descritas de los pacientes pos trasplante renal que cumplieron con los criterios de inclusión. Se confeccionó un formulario para la recolección de datos que contiene las variables a estudiar, sin datos que identifiquen al paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva: Las variables cualitativas serán expresadas en frecuencias absolutas y porcentajes.

Estadística Inferencial: Se realizarán grupos de comparación de acuerdo a los desenlaces y se realizarán las siguientes pruebas:

- Análisis bivariado: en las cualitativas con prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher.
- Análisis de proporciones de cox para determinar las variables independientes más asociadas a los desenlaces y se calculará el riesgo con HR.
- Análisis de sobrevida con curvas de Kaplan Meier y se calculará el valor de p con prueba de log-rank.

El programa estadístico empleado será SPSS. Version 20

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
INDEPENDIENTES				
SEXO DEL RECEPTOR	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética	Se tomará de la nota de trabajo social a la apertura del expediente	CUALITATIVA NOMINAL	0: Hombre 1: Mujer
EDAD DEL DONADOR (AÑOS)	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la fecha en que cede de manera gratuita y voluntariamente sus órganos o tejidos para que sean utilizados de manera inmediata o diferida en otras personas con fines terapéuticos.	Edad cumplida del paciente registrada en el expediente clínico al momento del trasplante renal. Se asignará un valor absoluto .	CUANTITATIVA	0: Menor de 30 años 1: Mayor de 30 años
TIPO DE DONADOR	Donador es aquella persona que cede gratuita y voluntariamente sus órganos o tejidos para que sean utilizados de manera inmediata o diferida en otras personas con fines terapéuticos. Donador cadavérico; Aquel que en vida expresó su voluntad de donar todos o algunos de sus órganos y tejidos para que sean utilizados después de su muerte. Donador vivo relacionado: Donante hasta el cuarto grado de consanguinidad y segundo de afinidad, y cuya donación de alguno o parte de sus órganos o tejidos sea compatible con la vida.	La fuente de información son los expedientes clínicos y su expediente del protocolo de trasplante del HIMFG	CUALITATIVA NOMINAL	0 Cadavérico 1: Vivo relacionado
RIESGO DE CMV	Riesgo de desarrollo de infección o enfermedad por CMV en pacientes trasplantados de riñón. Riesgo alto de CMV; donador seropositivo (d+) a un receptor seronegativo (r-) Riesgo intermedio para CMV: donador seronegativo (d-) a un receptor seropositivo (r+)	La fuente de información son los expedientes clínicos y su expediente del protocolo de trasplante del HIMFG	CUALITATIVA NOMINAL	0: Riesgo Intermedio para CMV 1: Riesgo Alto para CMV
ETIOLOGÍA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	Causa de origen estructural, glomerular o sistémico que condicione a daño renal irreversible persistente más de 3 meses, con deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular <60ml/min/1.73m ² .	La fuente de información son los expedientes clínicos y el expediente correspondiente del protocolo de trasplante del HIMFG	CUALITATIVA NOMINAL	0: Indeterminado 1: Uropatías 2: Secundario a enfermedades sistémicas. 3: Glomerulopatías 4.- Agenesia/hipoplasia Renal 5: Poliquistosis Renal
TERAPIA SUSTITUTIVA PRETRASPLANTE	Tratamiento de reemplazo de la función del renal en pacientes con insuficiencia renal previo al trasplante	Información registrada en el expediente del programa de trasplante del HIMFG.	CUALITATIVA NOMINAL	0 Tratamiento farmacológico. 1: Diálisis peritoneal 2: Hemodiálisis
TIEMPO DE ISQUEMIA FRIA	Período que transcurre desde el pinzamiento de los vasos sanguíneos en el donador,	Información registrada en nota posquirúrgica dentro del expediente clínico.	CUANTITATIVA DE INTERVALOS	0:<12 horas 1:12-15 horas 2: 16-19 horas 3: 20-23 horas

	preservación del órgano en un estado hipotérmico hasta su que sale del mismo.			4:>24 horas
COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS	Alteración de origen vascular/ urológico secundaria a la técnica quirúrgica empleada para el trasplante.	Información obtenida de las notas de evolución del expediente clínico.	CUALITATIVA NOMINAL	0: ausencia 1: urológicas 2:trombosis vascular 3: otras (hematoma, sangrado)
COMPLICACIONES MÉDICAS	Alteración de acuerdo al curso previsto en la respuesta local y sistémica, que se evaluará según las alteraciones más frecuentes presentadas en el posoperatorio inmediato y mediano de los pacientes postrasplantados.	Se tomará en cuenta las notas de hospitalización.	CUALITATIVA NOMINAL	0: Ausencia 1: infecciones 2: Toxicidad por calcineurínicos 3.-Desequilibrios metabólicos
APOYO AMINERGICO	Alteración de acuerdo al curso previsto en la respuesta local y sistémica, que se evaluará según en requerimiento o no de soporte aminérgico en el posoperatorio inmediato y mediano de los pacientes postrasplantados.	Se tomará en cuenta las notas de hospitalización	CUALITATIVA NOMINAL	0: sin requerimiento de soporte aminérgico 1 con requerimiento de soporte aminérgico.
FUNCIÓN RETARDA DEL INJERTO	Necesidad de inicio de terapia sustitutiva renal en la primera semana pos trasplante.	Se revisará en las notas de hospitalización el inicio de terapia sustitutiva renal.	CUALITATIVA NOMINAL	0: Sin Función retardada del injerto. 1: con Función retardada del injerto.
DEPENDIENTES				
RECHAZO RENAL	Asociación de deterioro de la función renal y lesiones histológicas renales compatibles con el rechazo en pacientes postrasplantados.	Se tomará en cuenta el reporte por el servicio de patología de la biopsia renal.	CUALITATIVA NOMINAL	0: limítrofe 1: Celular 2: Humoral 3: Mixto
TIEMPO DE APARICIÓN	El tiempo es una magnitud física con que se mide la duración o separación de acontecimientos; adaptándose a esto, desde la fecha de trasplante hasta las manifestaciones de falla de injerto con reporte de lesiones histológicas renales compatibles con el rechazo en pacientes postrasplantados.	Se tomará en cuenta las notas de hospitalización.	CUALITATIVA DE INTERVALOS	0:<3 meses 1:>3-6 meses 2:> 6-12 meses 3:>12 meses
TRATAMIENTO DEL RECHAZO	Tratamiento es el Conjunto de actuaciones médicas que se realizan con el objetivo de prevenir, aliviar o curar una enfermedad, un trastorno o una lesión.	Se valorará las mediciones de los niveles de creatinina al 3er y 7mo día, o al momento de su egreso documentados en el expediente en respuesta al tipo de tratamiento.	CUALITATIVA NOMINAL	0.-Respuesta (disminución de creatinina >20% o a su basal). 1.-Sin Respuesta
NEFROPATÍA CRÓNICA DEL INJERTO	Puede conceptualizarse como las secuelas de daños graduales y acumulativos en el riñón trasplantado. La intensidad, frecuencia e irreversibilidad de estas injurias llevan en un tiempo variable a la pérdida de la función del injerto	Se tomará en cuenta las notas de hospitalización.	CUALITATIVA NOMINAL	0:Sin nefropatía 1: Con pérdida del injerto 2: sin pérdida del injerto

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó con los datos obtenidos del expediente clínico; no fue necesario un consentimiento informado. Según la ley general de salud en materia de investigación, se clasifica según el artículo 17 como investigación SIN RIESGO.

La identidad y registro de los pacientes se mantuvo en el anonimato, ya que no fueron necesarios para el estudio. Se respetó la confidencialidad de los datos obtenidos de los expedientes y no se divulgará ninguna información que permita identificar a los sujetos en estudio.

Se cumplió con los principios éticos y morales que deben regir toda investigación que involucra sujetos humanos como lo son: Declaración de Helsinki, Informe Belmont, Buenas Prácticas Clínicas y las Normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales de ética y/o leyes vigentes.

Se obtuvieron los respectivos permisos de las autoridades Hospital Infantil De México Federico Gómez.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio comprendido entre 1 enero 2015 hasta 31 diciembre del 2019, se identificaron un total de 128 pacientes receptores de trasplante renal. Se excluyeron un total de 15 pacientes; por pérdida de seguimiento pos trasplante en el HIMFG, quedando un total de 113 pacientes, quienes cumplieron con los criterios de inclusión (ver figura 1).

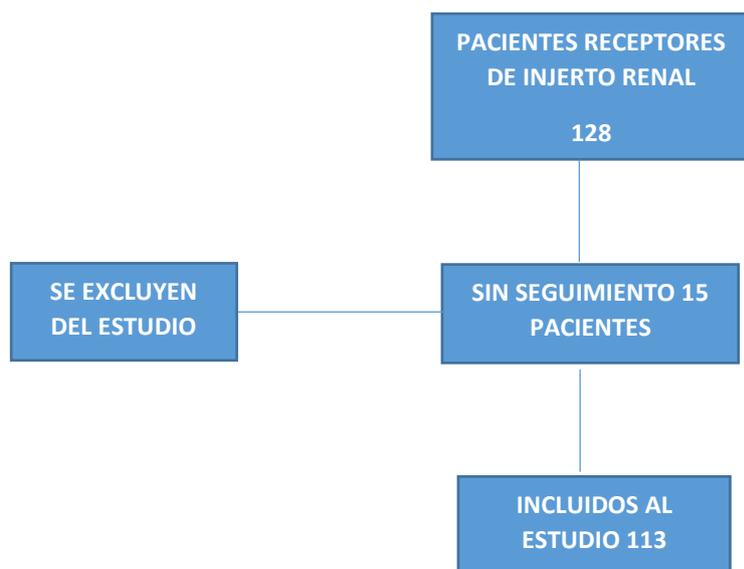


Figura 1. Flujograma de pacientes incluidos al estudio

De los pacientes ingresados al estudio, el 61 % fueron del sexo masculino (69 pacientes).

Las principales causas de uremia fueron: de origen indeterminado 38%, seguido por las uropatías con un 23%, glomerulopatías 19.4 %, causas secundaria a enfermedades sistémicas en el 7 % de los pacientes, poliquistosis renal 7 %, agenesia/ hipoplasia renal 5.3%.

De los 113 pacientes estudiados se identificaron 47 pacientes con rechazo del injerto, de los cuales 30 pertenecían a sexo masculino (63.8%), 17 del sexo femenino (36.2%).

En cuanto al tipo de donador, 29 de los receptores que presentaron rechazo eran de donador cadavérico (67.7%), y 18 (38.3 %) donador vivo relacionado. En cuanto a la edad de donador 27 (57.4%) tenían menos de 30 años y 20 (42.6 %) mayores de 30 años. Se identificaron 38 pacientes (80.9%) con riesgo intermedio para CMV, que presentaron rechazo del injerto. Se evidenció que previo al trasplante, 40 pacientes de los que presentaron rechazo renal, estuvieron bajo terapia sustitutiva previo al trasplante, de los cuales 15 (31.9%) se encontraba en Diálisis peritoneal y 25 (53.2 %) en Hemodiálisis.

En cuanto a la intervención quirúrgica, 22 pacientes (46.8%) quienes presentaron rechazo del injerto, estuvieron expuestos a un tiempo de isquemia fría < de 12 horas.

De los 47 pacientes con rechazo, 36 (76.6%) no presentaron complicación quirúrgica, mientras que los 11 pacientes restantes presentaron dentro de las principales complicaciones hematoma/sangrado (14.9%), trombosis vascular (4.3%) y complicaciones urológicas (4.3%). En cuanto a las complicaciones médicas, 19 (43.2%) se mantuvieron exentos, mientras que 18 pacientes (40.9 %) presentaron desequilibrios metabólicos, incluidos hiperglicemias secundarias a esteroide, así como desequilibrios electrolíticos. Durante el transoperatorio, 6 pacientes (12.6%) de los que presentaron rechazo del injerto, requirieron apoyo aminérgico.

Tabla 1. Características generales de los pacientes que recibieron trasplante renal n = 113

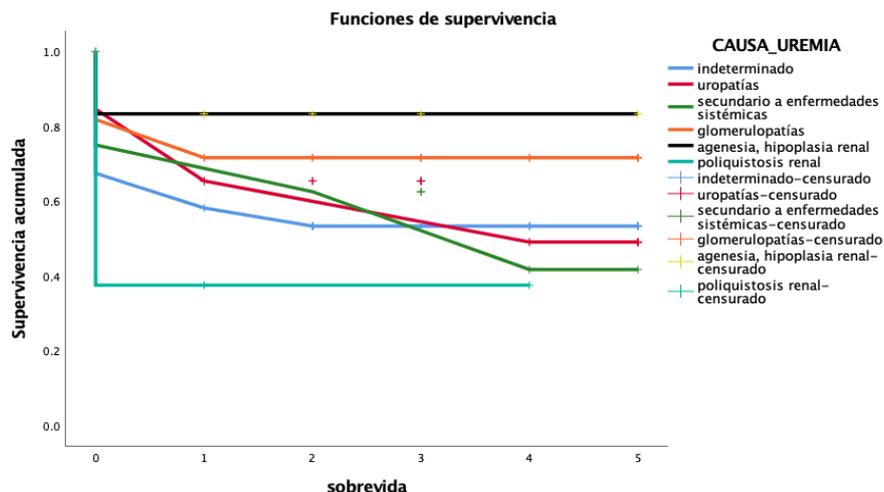
Características	Pacientes sin Rechazo= 66, n (%)	Pacientes con rechazo= 47, n(%)	Valor de P	
Sexo Del Receptor				
Hombre	39 (59.1)	30 (63.8)	0.6	
Mujer	27 (40.9)	17 (36.2)		
Edad Del Donador (Años)			0.9	
Menor De 30 Años	38 (57.6)	27 (57.4)		
Mayor De 30 Años	28 (42.4)	20 (42.6)		
Tipo De Donador			0.3	
Cadavérico	35 (53)	29(61.7)		
Vivo Relacionado	31 (47)	18(38.3)		
Riesgo De CMV			0.3	
Riesgo Intermedio Para Cmv	48 (72.7)	38 (80.9)		
Riesgo Alto Para Cmv	18 (27.3)	9 (19.1)		
Etiología De Enfermedad Renal				
Crónica	23(34.8)	20 (42.6)	0.3	
Indeterminado	15 (22.7)	11 (23.4)		
Uropatías	4 (6.1)	4 (8.5)		
Secundario a Enfermedades	16 (24.2)	6 (12.8)		
Sistémicas.	5 (7.6)	1 (2.1)		
Glomerulopatías	3 (4.5)	5 (10.6)		
Agnesia/Hipoplasia Renal				
Poliquistosis Renal				
Terapia Sustitutiva Pretrasplante				0.8
Tratamiento Farmacológico.	9 (13.6)	7 (14.9)		
Diálisis Peritoneal	19 (28.8)	15 (31.9)		
Hemodiálisis	38 (57.6)	25 (53.2)		
Tratamiento De Inducción			NA	
Basiliximab	66 (100)	47 (100)		
Timoglobulina	0 (0)	0 (0)		
Metilprednisolona	0 (0)	0(0)		
Tiempo De Isquemia Fría			0.4	
<12 Horas	33 (50)	22 (46.8)		
12-15 Horas	17 (25.8)	12(25.5)		
16-19 Horas	11 (16.7)	7 (14.9)		
20-23 Horas	3 (4.5)	6 (12.8)		
>24 Horas	2 (3)	0 (0)		
Complicaciones Quirúrgicas			0.4	
Ausencia	51 (77.3)	36 (76.6)		
Urológicas	6 (9.1)	2 (4.3)		
Trombosis Vascular	4 (6.1)	2(4.3)		
Otras (Hematoma, Sangrado)	5 (7.6)	7 (14.9)		
Complicaciones Médicas			0.2	
Ausencia	34 (56.7)	19 (43.2)		
Infecciones	10 (16.7)	5 (11.4)		
Toxicidad Por Calcineurínicos	2 (3.3)	2 (4.5)		
Desequilibrios Metabólicos	14 (23.3)	18 (40.9)		
Apoyo Aminérgico				
Sin Requerimiento De Soporte Aminérgico	54 (81.8)	41 (87.2)	0.8	
Con Requerimiento De Soporte Aminérgico	12 (18.2)	6 (12.8)		

Función Retarda Del Injerto
Sin Función Retardada Del Injerto.
Con Función Retardada Del Injerto.

Fuente: Registros médicos, Hospital Infantil De México Federico Gómez, 2015-2019

Para evaluar la asociación de rechazo agudo y el desarrollo de nefropatía crónica del injerto con cada una de las variables, se calculó el test exacto de Fisher considerando significancia estadística si el valor de p fue menor de 0.05. De manera global de los 113 pacientes incluidos en el estudio, 66 de ellos se mantuvieron libre de rechazo, en tanto, que 47 pacientes presentaron diversos episodios de rechazo durante el seguimiento del estudio.

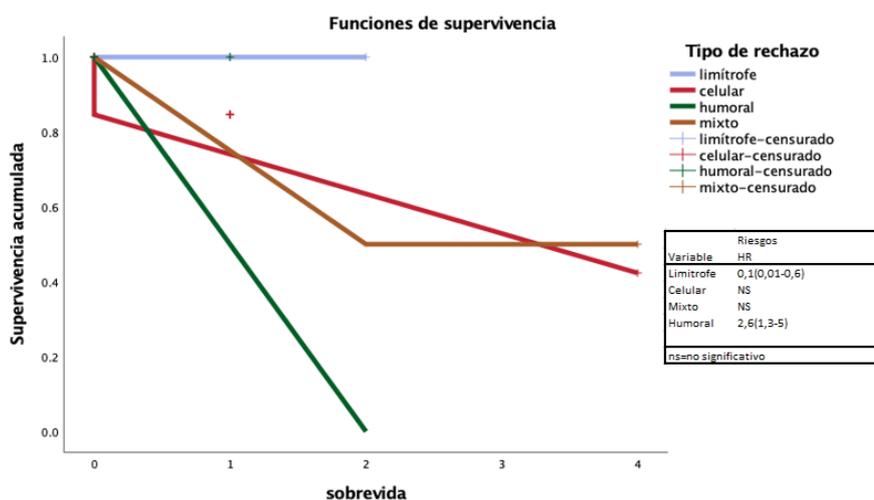
En cuanto a la etiología de la enfermedad crónica y la probabilidad de rechazo, la etiología indeterminada ocasionó el 42.6 % de rechazo del injerto; las uropatías el 23.4%, las glomerulopatías el 12.8%, poliquistosis renal 10.8%. Se reportó una mediana de presentación de evento de primer rechazo a los 4.2 meses en etiología indeterminada, 9.3 meses en uropatías, 13.0 meses secundario a enfermedades sistémicas, 3.99 meses en glomerulopatías, 5.3 meses en agenesia/hipoplasia renal y 4.04 meses en poliquistosis renal. Siendo las glomerulopatías el grupo con mayor riesgo de presentar rechazo agudo en menor tiempo postrasplante. La pérdida del injerto se reportó en 22.2 % para los pacientes con uremia de etiología indeterminada, 11.1% para pacientes con uropatías, 33 % en pacientes con glomerulopatías primarias, 33 % en pacientes con Enfermedad crónica secundaria a enfermedades sistémicas.



En otro contexto al relacionar tipo de donador con rechazo y pérdida del injerto, se reportó Nefropatía crónica con pérdida del injerto en el 77.8 % de los receptores de donador cadavérico, en contraste con el 22.2 % de receptores de donador vivo relacionado.

Con respecto a episodios de rechazo y su asociación con nefropatía crónica y pérdida del injerto, se evidenció que un 36.1% de los receptores presentaron nefropatía crónica documentada por Biopsia, de los cuales el 88.9 % presentó pérdida del injerto. Por lo expuesto anteriormente, se evidencia que los pacientes que presentan mayor episodios de rechazo, tienen mayor probabilidad de evolucionar a nefropatía crónica del injerto. Se utilizaron curvas de Kaplan Meier para análisis de supervivencia del injerto frente a episodios de rechazo.

En cuanto al tipo de rechazo, se reportó 31.9% de receptores con rechazo agudo limitrofe, 55.3 % con rechazo tipo celular (IA, IB), 8.5% con rechazo humoral y 4.2 % con Rechazo Mixto. Al asociar el tipo de rechazo con nefropatía crónica y pérdida de injerto, se evidenció que el rechazo de tipo celular presentó 77.4 % de probabilidad de nefropatía crónica con pérdida del injerto, con valor de $p < 0.05$, mientras que el rechazo humoral y mixto presentaron 14.3% respectivamente. Sin embargo el rechazo humoral se asocia con HR 2.6 de pérdida de injerto después del año postrasplante.



Al valorar la Respuesta al tratamiento específico para el tipo de rechazo, se observó que de los 47 pacientes con rechazo renal, 70.2% respondieron al tratamiento, definido como la disminución de creatinina $>20\%$ o a su valor basal, mientras que el 29.7 % no respondió. Al evaluar la asociación de la falta de respuesta al tratamiento con pérdida del injerto se evidenció 49.2% de probabilidad de perder el injerto, con valor de $p < 0.01$.

Tabla 2. Relación Rechazo con Nefropatía Crónica y pérdida de injerto, n (%)

	Sin Nefropatía Crónica	Nefropatía Crónica Con Pérdida de Injerto	Nefropatía Crónica Sin Pérdida de Injerto	Valor de P
Terapia De Inducción				
Basiliximab	94 (100)	9 (100)	8 (100)	NS
Timoglobulina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Metilprednisolona	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Rechazo Renal				
No	65 (69.1%)	1 (11.1)	0 (0)	0.001
Si	29 (30.9%)	8 (88.9)	8 (100)	
Tipo De Rechazo				
limitrofe	12 (41.4)	0 (0)	0 (0)	0.05
celular	13 (44.8)	5 (71.4)	8 (100)	
humoral	3 (10.3)	1 (14.3)	0 (0)	
mixto	1 (3.4)	1(14.3)	0 (0)	
Respuesta Al Tratamiento				
Sin respuesta				0.01
Disminución de Crea $>20\%$ o a su basal	5 (19.2)	3 (42.9)	6 (75)	
	21 (80.8)	4 (57.1)	2 (25)	

Fuente: Registros médicos, Hospital Infantil De México Federico Gómez, 2015-2019

DISCUSIÓN

La supervivencia a largo plazo del aloinjerto sigue siendo limitada. Muchos factores afectan la supervivencia del paciente-injerto en el trasplante renal como la edad del donador o receptor, sexo, raza, causa de la uremia, tiempo de isquemia fría, compatibilidad HLA, transfusión sanguínea, los grupos sanguíneos y métodos de conservación^{3,4,5}. El rechazo agudo (AR) es una complicación común en el trasplante renal y se asocia con una supervivencia reducida del injerto. Puede ocurrir en menos de tres meses (rechazo agudo temprano) o después de tres meses de trasplante (rechazo agudo tardío)⁶.

En este estudio se evidenció que el 57.4% de los pacientes que presentaron rechazo durante su evolución eran receptores de donadores que tenían menos de 30 años al momento del trasplante. Reportándose una pérdida del injerto en el 77.8 % de estos pacientes. Para receptores con donadores mayores de 30 años, el 42.6% presentaron evento de rechazo y pérdida del injerto en 22.2%. En este aspecto Hamid Reza et. al, realizaron un estudio retrospectivo de un solo centro en 214 receptores de trasplante renal con disfunción crónica de aloinjerto entre 1534 receptores de trasplante renal en el Hospital Universitario de Urmia de 1997 a 2005. Se encontró que la edad del donador (RR = 1.066; P <.001), fue factor de riesgo significativo para la pérdida de injerto censurada por muerte³⁷.

Además según reporte de Johnson RJ, et. al. en su estudio Paediatric Task Force Of United Kingdom , reporta mayor riesgo de trombosis del injerto en pacientes jóvenes cuando se usan donantes jóvenes, particularmente menores de 5 años, aunque otros han informado resultados iguales, con una supervivencia del trasplante del 55% después de 5 años para donantes <6 años de edad, y del 60% para donantes mayores de esa edad. A diferencia de lo anteriormente plantado, existen otros estudios como el de Harmon We, McDonald RA, Reyes et. al. en donde sostiene que los riñones de donantes fallecidos entre los 11 y los 17 años son los mejores, con una tasa de supervivencia de 5 años del 73%. Según Oscar Salvatierra Jr MD et. al. la tasa de supervivencia del injerto renal en niños de 1 año de edad tanto de donante vivo como de donante cadavérico han mejorado progresivamente. Entre las causas de la falla del injerto en este grupo etario, el 14.9% son secundarias a las técnicas quirúrgicas. La trombosis vascular es la causa predominante de fracaso del injerto en esta categoría en un 10,4%.

En este estudio, los receptores de donadores cadavéricos presentaron rechazo en un 61.7% en comparación con un 38.3% en los receptores de donadores vivos relacionados, con una tasa de pérdida del 77.8% y 22.8 % respectivamente. A mayor porcentaje de rechazo, mayor probabilidad de nefropatía crónica del injerto. En el análisis de la base de datos OPTN se encontró una mejora aproximada del 35 por ciento en la supervivencia del aloinjerto en receptores pediátricos que recibieron un riñón de un donante vivo de 18 a 54 años en comparación con un rango de edad similar de donantes fallecidos. Según el informe anual de trasplantes NAPRTCS de 2014, las tasas de supervivencia de aloinjertos de uno, tres, cinco y siete años fueron 94, 88, 83 y 77 por ciento, respectivamente, para los receptores de donantes vivos, y 88, 78, 71, y 63 por ciento, respectivamente, para receptores de donantes fallecidos . En otra cohorte de niños que recibieron aloinjertos de donantes fallecidos, la vida media estimada del aloinjerto fue más corta en pacientes que tuvieron episodios de rechazo agudo que en aquellos que no la recibieron (6.6 versus 12.5 años).

En cuanto al tipo de terapia sustitutiva renal, los pacientes que rechazaron, el 53.2% recibía hemodiálisis, 31.9% diálisis peritoneal y 14.9 % se encontraban en pre diálisis. Al evaluar la evolución a nefropatía crónica del injerto con pérdida del injerto, el 44.4 % se encontraban en hemodiálisis, 44.4 % en diálisis peritoneal y 11.1 % en pre diálisis. El trasplante en niños sin terapia sustitutiva previa parece mejorar la supervivencia del

injerto, tal lo demuestra el registro Eurotransplant, el cual informó una supervivencia del injerto a seis años del 82 por ciento en pacientes que recibieron un trasplante preventivo en comparación con el 69 por ciento en los que se sometieron a diálisis. El trasplante preventivo también resultó en rechazos menos agudos (52 por ciento versus 37 por ciento libre de rechazo a los tres años). Los datos del Sistema de datos renales de los Estados Unidos (USRDS) mostraron que el trasplante preventivo se asoció con una menor falla y mortalidad del aloinjerto en comparación con los niños en diálisis durante > 1 año o aquellos en diálisis > 18 meses.

En cuanto a la etiología de la enfermedad crónica y la probabilidad de rechazo, la etiología indeterminada ocasionó el 42.6 % de rechazo del injerto; las uropatías el 23.4%, las glomerulopatías el 12.8%. La pérdida del injerto se reportó en 22.2% para los pacientes con uremia de etiología indeterminada, 11.1% para pacientes con uropatías y 33.3% en pacientes con glomerulopatías primarias. El riesgo de pérdida del injerto aumenta entre las causas específicas de enfermedad renal con un alto riesgo de recurrencia posterior al trasplante. Como se demostró en el registro de la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica y la Asociación Renal Europea de Diálisis y Trasplantes (ESPN / ERA-EDTA), en donde se estudiaron a niños de 33 países que recibieron trasplante renal antes de los 20 años entre 1990 y 2009, en los que el riesgo de pérdida de injerto a 5 años incrementó significativamente en pacientes con Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (25.7%) y Glomerulonefritis membranoproliferativa (32.4%).

Se reportó una mediana de presentación de evento de primer rechazo a los 4.2 meses en etiología indeterminada, 9.3 meses en uropatías, 13.0 meses secundario a enfermedades sistémicas, 3.99 meses en glomerulopatías, 5.3 meses en agenesia/hipoplasia renal y 4.04 meses en poliquistosis renal. Siendo las glomerulopatías el grupo con mayor riesgo de presentar rechazo agudo en menor tiempo postrasplante. Un análisis de los datos de OPTN mostró un mayor riesgo relativo de falla del aloinjerto para los receptores pediátricos que fueron tratados por rechazo agudo en los primeros años después del trasplante. Además de amenazar de forma aguda la supervivencia del aloinjerto, los episodios de rechazo agudo aumentan notablemente el riesgo de desarrollar rechazo crónico, lo que aumenta la posible pérdida de aloinjerto con el tiempo. En un estudio de casi 3500 niños, los análisis multivariados encontraron que los riesgos relativos de rechazo crónico aumentaron con un episodio de rechazo agudo y fueron aún mayores con dos de esos episodios (riesgo relativo [RR], 3.1 y 4.3, respectivamente).

Para determinar los factores de riesgo predictivos de pérdida de injerto por rechazo crónico en receptores pediátricos de aloinjerto renal, la base de datos del estudio colaborativo de la Société de Néphrologie Pédiatrique registró 314 injertos desde enero de 1987 hasta diciembre de 1991. De los 289 injertos analizados, 71 fallaron durante el seguimiento, registrando que el rechazo crónico es la causa más común de pérdida del injerto (35%). Usando covariables dependientes del tiempo, los factores de riesgo fueron un episodio de rechazo agudo ($P = 0.003$) y dosis bajas de ciclosporina a 1 año ($P = 0.02$). se concluyó el rechazo agudo y las dosis bajas de ciclosporina en estos pacientes pediátricos fueron factores de riesgo para la pérdida del injerto debido al rechazo crónico.

Con respecto a episodios de rechazo y su asociación con nefropatía crónica y pérdida del injerto, se evidenció en nuestros resultados que un 36.1% de los receptores presentaron nefropatía crónica documentada por Biopsia, de los cuales el 88.9 % presentó pérdida del injerto. Por lo expuesto anteriormente, se evidencia que los pacientes que presentan mayor episodios de rechazo, tienen mayor probabilidad de evolucionar a nefropatía crónica del injerto. Con el objetivo de investigar la relación de

los episodios de rechazo agudo (ARE) en diferentes momentos después del trasplante con reversibilidad de la disfunción del injerto y la falla del injerto a largo plazo se hizo un análisis utilizando los datos de la base de datos del Collaborative Transplant Study, en donde se incluyeron un total de 28.867 pacientes que recibieron su injerto entre 1995 y 2005 de donantes fallecidos. Se calcularon las tasas de supervivencia y vida media del injerto a largo plazo y se calcularon las razones de riesgo (HR) para el fracaso mediante el análisis de regresión de Cox multivariante. La FC para la supervivencia del injerto aumentó a 1,35 para los pacientes con rechazo de 0 a 90 días ($P < 0,001$), 2,05 con rechazo de 91 a 180 días ($P < 0,001$), y 2.74 con rechazo de 181 a 365 días después del trasplante ($P < 0.001$). Los primeros rechazos ocurridos durante el segundo año se asociaron con HR 3.35 ($P < 0.001$) y los rechazos durante el tercer año con HR 3.17 ($P < 0.001$). Además del tiempo de rechazo, se encontró que el grado de recuperación funcional después del tratamiento de rechazo era importante para la subsiguiente supervivencia del injerto.

En el rechazo agudo mixto tanto el rechazo mediado por células T (TCMR) agudo como el mediado por anticuerpos (ABMR) pueden ocurrir dentro del mismo aloinjerto renal. Las estimaciones de la frecuencia de rechazo agudo mixto (TCMR y ABMR) han variado en diferentes estudios y con el tiempo. Como ejemplo, en un estudio realizado por MJ Everly et. al. las tasas de TCMR aguda, ABMR y rechazo agudo mixto fueron 58, 19 y 23 por ciento, respectivamente. Los pacientes con rechazo agudo mixto pueden diagnosticarse erróneamente teniendo solo TCMR o ABMR, lo que puede conducir a que estos pacientes reciban un tratamiento insuficiente o un tratamiento incorrecto ³⁸.

En cuanto al tipo de rechazo, se reportó 31.9% de receptores con rechazo agudo limítrofe, 55.3 % con rechazo tipo celular (IA, IB), 8.5% con rechazo humoral y 4.2 % con Rechazo Mixto. Al asociar el tipo de rechazo con nefropatía crónica y pérdida de injerto, se evidenció que el rechazo de tipo celular presentó 77.4 % de probabilidad de nefropatía crónica con pérdida del injerto, con valor de $p < 0.05$, mientras que el rechazo humoral y mixto presentaron 14.3% respectivamente; sin embargo se registró que el rechazo humoral tiene 2.6 veces de riesgo de pérdida de injerto. La supervivencia del aloinjerto varió notablemente según el tipo de rechazo agudo, tal dato se constata por el estudio realizado por MJ Everly et. al ³⁸, en donde la pérdida de aloinjerto no se produjo en pacientes con Rechazo agudo celular (ACR) pura (es decir, ACR en ausencia de positividad DSA o C4d). Los pacientes con Rechazo Mixto (MAR) experimentaron una supervivencia intermedia y los pacientes con Rechazo mediado por anticuerpos (AMR) experimentaron las tasas de supervivencia de aloinjerto más bajas. Las diferencias de supervivencia entre ACR y AMR fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Las diferencias en la supervivencia del aloinjerto también fueron significativas entre pacientes con MAR y ACR ($p < 0.001$).

La distinción entre rechazo agudo humoral (RAH) y rechazo agudo túbulo-intersticial (RATI) es importante desde el punto de vista etiopatogénico, clínico y terapéutico, ya que el RAH conlleva un peor pronóstico y un mayor porcentaje de pérdida de injerto. La incidencia de rechazo agudo es mayor en los primeros 6 meses, mientras que el rechazo crónico aumenta luego del año, en especial en el subgrupo de alto riesgo inmunológico.¹⁰

Al valorar la Respuesta al tratamiento específico para el tipo de rechazo, se observó que de los 47 pacientes con rechazo renal, 70.2% respondieron al tratamiento, definido como la disminución de creatinina $>20\%$ o a su valor basal, mientras que el 29.7 % no respondió. Al evaluar la asociación de la falta de respuesta al tratamiento con pérdida del injerto se evidenció 49.2% de probabilidad de perder el injerto, con valor de $p < 0.01$. Con la terapia inmunosupresora moderna, las tasas de episodios de rechazo agudo dentro de los primeros 12 meses para trasplante de riñón pediátrico en los Estados Unidos se reportan en 11%. Sin embargo, el rechazo crónico de aloinjerto es una causa

principal de pérdida de injerto en niños.¹¹ Estudios recientes muestran que los episodios de rechazo celular agudo corticosensibles con recuperación completa de la función renal no tienen impacto sobre la supervivencia¹⁴. En cambio, los episodios de rechazo agudo severo, con componente vascular, y el rechazo agudo mediado por anticuerpos se asocian con una peor supervivencia del injerto.

Con respecto a la terapia de inducción, en nuestro departamento de nefrología, HIMFG, se administró basiliximab en todos los pacientes trasplantados con reporte de un 47% de rechazo de injerto, con un porcentaje mínimo de pacientes que desarrollaron nefropatía crónica con pérdida de injerto. Siendo un importante pilar como mecanismo de prevención para rechazo agudo inmediato. Tal se reporta en un estudio unicentrico utilizando el registro de diálisis y trasplante de Australia y Nueva Zelanda para evaluar la eficacia de anticuerpos contra el receptor de interleucina-2 (IL-2RAB) para reducir el rechazo agudo en receptores pediátricos y adolescentes de 21 años o menos utilizando 658 receptores seguidos durante una mediana de 5.5 años entre 2001 y 2012. El tratamiento de inducción de IL-2RAB en receptores de trasplante de riñón pediátrico y adolescente se asoció con al menos una reducción del 40% en las probabilidades de rechazo agudo, independientemente de la edad, el estado inmunológico y la inmunosupresión inicial.³⁹

El pronóstico del rechazo mediado por células depende de su severidad y respuesta al tratamiento. El que responde parece no tener impacto en la sobrevida del injerto, mientras que el rechazo celular tardío y el asociado a arteritis son los que conllevan peor pronóstico. Además, el rechazo celular se asocia a la formación de anticuerpos donante específico en un 15% de los casos y al desarrollo rechazo humoral subsiguiente.

El rechazo agudo mediado por anticuerpos aumenta el riesgo de rechazo humoral crónico y disminuye la sobrevida del injerto.

CONCLUSIÓN

Dentro de los factores que afectan la supervivencia del aloinjerto en niños incluyen tipo de donador, Edad del receptor y del donador, tiempo de isquemia fría prolongado, función retardada del injerto, Enfermedad primaria subyacente, Terapia sustitutiva pretrasplante y Episodios de rechazo agudo.

El rechazo agudo es una causa importante de disfunción del aloinjerto. Algunos riñones no recuperan la función incluso con la terapia antirrechazo máxima. Incluso entre los pacientes que se recuperan, los episodios de rechazo agudo pueden tener un impacto negativo en la supervivencia del injerto a largo plazo.

El rechazo agudo es un importante predictor de fibrosis intersticial / atrofia tubular (IF / TA), anteriormente llamada nefropatía crónica por aloinjerto, que es responsable de la mayor parte de la pérdida de injerto.

Los episodios de rechazo agudo generalmente se asocian con una reducción en la supervivencia del aloinjerto a largo plazo, aunque no todos los episodios de rechazo tienen el mismo impacto en la función del injerto a largo plazo. Factores como el momento del rechazo, la gravedad y el número de rechazos agudos, y el grado de recuperación de la función después del tratamiento, todos afectan el resultado a largo plazo.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

Entre las limitantes al realizar este estudio cabe mencionar:

- Cohorte relativamente pequeña y corto periodo de seguimiento: los pacientes incluidos al estudio debían cumplir criterios muy específicos en un tiempo de seguimiento determinado en solo un centro hospitalario a nivel nacional, por lo cual la asociación entre factor-efecto debe ser muy contundente para poder demostrar significancia estadística al relacionar las variables. Por lo cual se recomienda la realización de nuevos estudios multicéntricos entre los principales hospitales pediátricos de referencia a nivel nacional.
- Por tratarse de un estudio retrospectivo se presentó el inconveniente de tener que excluir un número considerable de participantes por ausencia de datos y falta de seguimiento al momento de la recolección de los mismos en los expedientes clínicos. Se recomienda la realización de estudios prospectivos para poder vencer dicha limitante.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha de actividades	Noviembre 2019	Enero-Febrero 2020	Marzo-Abril 2020	Mayo 2020
Autorización del Tema y Diseño de protocolo				
Redacción de protocolo				
Recolección de datos				
Análisis estadístico				
Presentación de resultados				

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clinical Kidney Journal*. 2016;9(4):583-591.
- 2.- Eun HeeKoo 1, HyeRyounJang 1, JungEunLee 1, JaeBermPark 2, Sung-JooKim 2, Dae JoongKim 1, Yoon-GooKim 1, HaYoungOh 1, WooseongHuh. The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation, *Kidney ResClinPract*34(2015)160–164.
- 3.- Famulski KS, Einecke G, Sis B, Mengel M, Hidalgo LG, Kaplan B, Halloran PF: Defining the canonical form of T-cell-mediated rejection in human kidney transplants. *Am J Transplant* 10: 810–820, 2010.
- 4.- Sellares J, de Freitas DG, Menge IM, Reeve J, Einecke G, Sis B, Hidalgo LG, Famulski K, Matas A, Halloran PF: Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 12:388–399, 2012.
- 5.- El Ters M, Grande JP, Keddiss MT, Rodrigo E, Chopra B, Dean PG, Stegall MD, Cosio FG: Kidney allograft survival after acute rejection, the value of follow-up biopsies. *Am J Transplant* 13:2334–2341, 2013.
- 6.- Lentine KL, Gheorghian A, Axelrod D, Kalsekar A, L'Italien G, Schnitzler MA: The implications of acute rejection for allograft survival in contemporary U.S. kidney transplantation. *Transplantation* 94:369–376, 2012.
- 7.- Sun Q, Liu ZH, Ji S, Chen J, Tang Z, Zeng C, Zheng C, Li LS: Late and early C4d-positive acute rejection: different clinico-histopathological subentities in renal transplantation. *Kidney Int* 70:377–383, 2006.
- 8.- De Freitas DG, Sellares J, Mengel M, Chang J, Hidalgo LG, Famulski KS, Sis B, Einecke G, Halloran PF: The nature of biopsies with “borderline rejection” and prospects for re-evaluating this category. *Am J Transplant* 12:191–201, 2012.
- 9.- Lebranchu Y, Baan C, Biancone L, Legendre C, Morales JM, Naesens M, Thumusch O, Friend P: Pre-transplant identification of acute rejection risk following kidney transplantation. *Transplant* 27:129–138, 2014.
- 10.- Erick Alejandro Hernández-Méndez, Ingrid Oropeza-Barrera, José Juan Dávila-Castro, Aczel Sánchez-Cedillo, Luis Navarro-Vargas, Lorena Noriega-Salas, Mario Vilatobá-Chapa, Bernardo Gabilondo-Pliego, Alan Contreras-Saldívar, Norma Uribe-Urbe Luis Eduardo Morales-Buenrostro, Josefina Alberú-Gómez. Incidencia de rechazo agudo en pacientes con disfunción del injerto renal, *Revista de Investigación Clínica / Vol. 65, Nú m. 5 / Septiembre-Octubre, 2013 / p p 412-419.*
- 11.- Mojgan Jalalzadeh¹, Nouraddin Mousavinasab², Said Peyrovi³, y Mohammad Hassan Ghadiani^{4,*}. The Impact of Acute Rejection in Kidney Transplantation on Long-Term Allograft and Patient Outcome, *Nephrourol* Jun. . Enero de 2015; 7 (1): e24439. Publicado en línea el 20 de enero de 2015 doi: 10.5812 / numonthly.24439

- 12.-Francesc Moreso, Domingo Hernández, Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression? *Nefrología* 2013;33(1):14-26 , doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Oct.11739
- 13.-Pamela D. Winterberg, MD*, Rouba Garro, MD, Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation in Children *Pediatr Clin N Am* 66 (2019) 269–280, <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.008>.
- 14.- Almasi-Hashiani, Rajaeefard, J Hassanzade, Salahi, Nikeghbalian, Janghorban, And Malek-Hosseini . Graft Survival Rate Of Renal Transplantation: A Single Center Experience, (1999-2009), *Iran Red Crescent Med J*. 2011 Jun; 13(6): 392–397.
- 15.-Cosio FG, Grande JP, Wadei H, Larson TS, Griffin MD, Stegall MD. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am J Transplant* 2005;5:2464-72.
16. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, et al. Evidence for antibody-mediated rejection injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* , 2010;90:68-74.
- 17.-M. Mosquera Reboredo, E. Vázquez Martul, Criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante renal. *Nefrología* 2011;31(4):382-91 doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Apr.10740.
- 18.-Jumpei Hasegawa, Kazuho Honda, Kazuya Omoto, MD, Sachiko Wakai, Hiroki Shirakawa, Masayoshi Okumi, Hideki Ishida, Shohei Fuchinoue, Motoshi Hattori, and Kazunari Tanabe,. Clinical and Pathological Features of Plasma Cell-Rich Acute Rejection After, Kidney Transplantation. *Transplantation* 2018;102: 853–859. DOI: 10.1097/TP.0000000000002041.
- 19- Woo Yeong Parka,b, Jin Hyuk Paeka,b, Kyubok Jina,b, Sung Bae Parka,b, Misun Choeb,c, and Seungyeup Hana,b,* Differences in Pathologic Features and Graft Outcomes of Rejection on Kidney Transplant, *Transplantation Proceedings*, XX, 1e5 (2019), <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.02.062>
- 20-Marie Matignon, Thangamani Muthukumar Surya V. Seshan, Manikkam Suthanthiran,2,4 and Choli Hartono, Concurrent Acute Cellular Rejection Is an Independent Risk Factor for Renal Allograft Failure in Patients With C4d-Positive Antibody-Mediated Rejection, (*Transplantation* 2012; volumen 94: 603- 611).
- 21.-Mariana Seija, Marcelo Nin, Rossana Astesiano, Rúbén Coitiño , José Santiago, Soledad Ferrari , Oscar Noboa, y Francisco González-Martínez, Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas, *nefrología latinoamericana*. 2017;14(4):119–130.
- 22.-Osama Gheith, Torki Al-Otaibi, Medhat A. Halim, Tarek Mahmoud, Prasad Nair, Mohamed Abdel Monem, Salah Al-Waheeb, Rashad Hassan, Naryanan Nampoory, Early Versus Late Acute Antibody-Mediated Rejection Among Renal Transplant Recipients in Terms of Response to Rituximab Therapy: A Single Center Experience. *Experimental and Clinical Transplantation* (2017) Suppl 1: 150-155.

- 23.-A. Djamali, D. B. Kaufman, T. M. Ellis, W. Zhong, A. Matas⁵ and M. Samaniego, Diagnosis and Management of Antibody-Mediated Rejection: Current Status and Novel Approaches, *American Journal of Transplantation* 2014; 14: 255–271.
- 24.- Mara Medeiros, Ricardo Muñoz Arizpe, Kidney disease in children. A public health problema, *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(4):259-261
- 25.- Francisco Cano Sch.¹, Pía Rosati M.², Viola Pinto S.³, Ximena Quiero ³, Elizabeth Lagos R.², Angela Delucchi B.¹, Pilar Hevia A.², Paulina Salas del C.³, Eugenio Rodríguez S.¹, Katica Ramírez P.³, Ana María Lill, Trasplante renal en pediatría, una década de experiencia multicéntrica, *Rev. chil. pediatr.* v.72 n.6 Santiago nov. 2001
<http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062001000600004>
- 26.- McDonald SP, Craig JC, Asociación de Nefrología Pediátrica de Australia y Nueva Zelanda, Supervivencia a largo plazo de niños con enfermedad renal terminal. *PubMed. Engl J Med.* 2004; 350 (26): 2654
- 27.- Grenda R, Delayed injection function and its management in children, *Pediatr Nephrol.* 2017; 32 (7): 1157. Epub 2016 Oct 24.
- 28.- McDonald RA, Smith JM, Stablein D, Harmon WE, Pre-transplant peritoneal dialysis and graft thrombosis after pediatric kidney transplant: a report from NAPRTCS. *Trasplante Pediatr.* 2003; 7 (3): 204.
- 29.- Routh JC, Yu RN, Kozinn SI, Nguyen HT, Borer JG, Urological complications and vesicoureteral reflux after pediatric kidney transplant. *J Urol.* 2013 Mar; 189 (3): 1071-6. Epub 2012 25 de septiembre.
- 30.- Dharnidharka VR, Stablein DM, Harmon WE, Post-transplant infections now outweigh acute rejection as a cause of hospitalization: A NAPRTCS report. *Am J Transplant.* 2004; 4 (3): 384.
- 31.- Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG, Recommendations for ambulatory surveillance of kidney transplant recipients. American Transplant Society. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11 Suppl 15: S1
- 32.- Benfield MR, Herrin J, Feld L, Rose S, Stablein D, Tejani A. Kidney biopsy safety in pediatric transplantation: a report of controlled clinical trials in the pediatric transplant trial of the induction therapy study group, *Trasplante.* 1999; 67 (4): 544.
- 33.- Birk PE, Rush DN, Protocol biopsies should be the standard of care for pediatric renal allograft recipients! *Trasplante Pediatr.* 2006; 10 (7): 760
- 34.- Guyot C, Nguyen JM, Cochat P, Foulard M, Bouissou F, Van Damme-Lombaerts R, Loirat C, Janssen F, Bensman A, Nivet H, Fischbach M, Guignard JP, AndréJL, Risk

factors for chronic rejection in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10 (6): 723

35.- Kasiske BL, Kalil RS, Lee HS, Rao KV, Histopathological findings associated with a chronic and progressive decrease in renal allograft function. *Riñón Int.* 1991; 40 (3): 514.

36.- Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunnill MS, Halloran PF, International standardization of criteria for the histological diagnosis of renal allograft rejection: Banff's working classification of kidney transplant pathology. *Riñón Int.* 1993; 44 (2): 411.

37.- Hamid Reza Khalkhali¹, Ali Ghafari , Ebrahim Hajizadeh , Anoushirvan Kazemnejad. Risk factors for long-term graft loss in kidney transplant recipients with chronic allograft dysfunction. *Exp Clin Transplant.* . Diciembre de 2010; 8 (4): 277-82.

38.- MJ Everly, JJ Everly, LJ Arend, P. Brailey, B. Susskind, A. Govil, A. Rike, P. Roy - Chaudhury, G. Mogilishetty, RR Alloway, A. Tevar, ES Woodle. Reducing the levels of De Novo donor-specific antibodies during acute rejection decreases the loss of renal allograft. *American Journal of transplantation.*, Volumen 9 , Número 5, Mayo de 2009, Páginas 1063-1071

39.- Mincham, Christine Marie MBBS¹; Wong, Germaine PhD^{2,3,4,5}; Teixeira-Pinto, Armando PhD⁵; Kennedy, Sean PhD^{6,7}; Alexander, Stephen PhD⁸; Larkins, Nicholas FRACP¹; Lim, Wai H. PhD^{9,10}. Induction Therapy, Rejection, and Graft Outcomes in Pediatric and Adolescent Kidney Transplant Recipients. *Transplantation: September 2017 - Volume 101 - Issue 9 - p 2146-2151*

