



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

**IMPACTO EN LA SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL EN
PACIENTES CON RECHAZO RENAL LÍMITROFE EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ EN EL
PERÍODO DE 2010-2019**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA Dra. Pamela Sandra Portocarrero Cabero

Tutores:

Dr. Teodoro Saúl Valverde Rosas
Dr. Horacio Márquez González



Ciudad de México, 2022.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

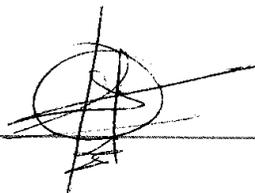
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

HOJA DE FIRMAS

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

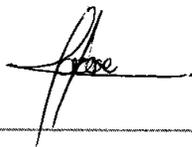
Director de Enseñanza y desarrollo académico



Dr. Teodoro Saúl Valverde Rosas

Jefe de Servicio Departamento de Nefrología Pediátrica

Dr. Gustavo Gordillo Paniagua del Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Horacio Márquez González

Adscrito del departamento de Investigación Clínica, Hospital Infantil de México
Federico Gómez

DEDICATORIA

Mi tesis la dedico con todo amor y cariño primero a dios que sin el nada hubiera sido posible junto a mi familia que son un pilar fundamental en mi vida, mis padres; Oscar y Blanca y a mis hermanas, Paola y Patsy que son mis mejores amigas de la vida, que han estado conmigo en todo este camino, apoyándome incondicionalmente en momentos difíciles a pesar de la distancia, que han confiado en mí en todo momento y han apoyado cada una de mis decisiones. A mis amigas por estar siempre a mi lado, sin importar la distancia. A mi maestro y asesor de tesis Dr. Saúl Valverde Rosas por su apoyo en este proyecto además de sus enseñanzas e impulsarme a ser mejor cada día en beneficio de nuestros pacientes. A los pacientes del servicio de nefrología por ser parte fundamental en este proceso de aprendizaje académico y personal, demostrando siempre su fortaleza a pesar de las adversidades y motivándome a ser cada día mejor.

ÍNDICE	
RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
ANTECEDENTES	8
MARCO TEÓRICO.....	10
Rechazo mediado por células T.....	16
Rechazo Subclínico.....	17
Rechazo Limítrofe	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
JUSTIFICACIÓN	25
OBJETIVOS.....	26
OBJETIVO GENERAL.....	26
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
HIPÓTESIS.....	27
METODOLOGÍA.....	28
Diseño de estudio:	28
Lugar de realización:	28
Población de estudio:	28
Criterios de inclusión:	28
Criterios de exclusión:	28
Criterios de eliminación:	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
DESCRIPCION DE VARIABLES	31
CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	42
LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES	43
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	44
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	45

RESUMEN

Introducción:

El rechazo renal es una de las complicaciones más temidas en el trasplante. La incidencia global es del 5-10%, aunque puede tener una incidencia mayor, alrededor del 35% en el grupo de alto riesgo inmunológico. La incidencia de rechazo agudo (RA) limítrofe es aproximadamente del 20%. RA limítrofe puede progresar a RA mediado por células T, rechazo crónico y nefropatía crónica del injerto.

Metodología:

Estudio longitudinal, retrospectivo, descriptivo. Se realizó en el servicio de nefrología Pediátrica "Dr. Gustavo Gordillo Paniagua" del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG). Se analizaron expedientes de pacientes con trasplante renal que acudieron al Servicio de Nefrología del HIMFG entre el período 2010-2019 y que tengan rechazo renal limítrofe documentado por biopsia renal. Los datos obtenidos de los expedientes clínicos fueron expresados como frecuencias y porcentajes en el caso de las variables cualitativas y en caso de las variables cuantitativas se expresaron en base a la mediana y los rangos intercuartílicos (25 y 75). El programa estadístico empleado fue el SPSS. Versión 25.

Resultados:

Durante el periodo de estudio comprendido entre enero 2010 hasta diciembre 2019, se identificaron un total de 16 pacientes con rechazo renal agudo limítrofe, quienes cumplieron con los criterios de inclusión. El 68.8% fueron del sexo masculino. El rango de edad más frecuente en el receptor de trasplante renal que presentó rechazo limítrofe fue de 13-17 años, representando el 75%. Según el donador, la edad más frecuente fue mayor de 30 años representando el 37.5%. El tipo de donador más frecuente en el presente estudio fue de donador cadavérico representando el 68.8% del total de pacientes estudiados con un tiempo de isquemia de fría más prolongado. El 18.8% de los pacientes presentaron función retardada del injerto y el 6.3% presentó nefropatía crónica del injerto. Ninguno de los pacientes en estudio perdió el injerto renal.

Conclusiones:

La sobrevida del injerto renal puede verse afectada por diferentes factores como son; la edad del donador, el tipo de donador cadavérico y el tiempo de isquemia fría prolongado. El rechazo renal limítrofe no es causa importante de presentar disfunción retardada del injerto.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) representa uno de los grandes problemas de salud que enfrenta la humanidad hoy en día.^{1,2}

La enfermedad renal crónica (ERC) es una condición de daño renal irreversible que comúnmente progresa a la ERC terminal (ERCT), etapa que requiere tratamiento sustitutivo de la función renal (FR). Se define por la presencia de daño renal (anormalidades estructurales o funcionales con alteraciones en el laboratorio o en las imágenes), por un tiempo mayor o igual a 3 meses, o un filtrado glomerular (FG) $\leq 60 \text{ ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^2$ por más de 3 meses. Según las KDOQI se identifican 5 estadios de ERC basados en los niveles de FG³.

La ERC es más frecuente en varones; en cuanto a la raza, la incidencia es de dos a tres veces mayor en niños de raza afroamericana.⁴ Las anomalías estructurales son causa de más de la mitad de los casos de ERC en la infancia (57% en datos REPIR II) seguidas de las enfermedades renales quísticas y hereditarias (16%), las enfermedades vasculares (9,4%) y las glomerulopatías primarias o secundarias (5,1%).

La prevalencia de niños con diagnóstico de ERC en etapa terminal varía de 65-85 por un millón de habitantes, basada en registros de países occidentales.^{4,5}

El tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal y hemodiálisis habitualmente debe ser iniciado con filtrado glomerular por debajo de $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.⁶ Considerándose el trasplante renal (TR) el tratamiento definitivo de elección, proporcionando mejor calidad y expectativa de vida, considerada la única modalidad de

tratamiento que rehabilita totalmente al niño con enfermedad renal terminal, mejora el crecimiento y desarrollo cognitivo como ninguna otra terapia de reemplazo renal.⁷

La tasa de supervivencia a largo plazo de niños con el tratamiento sustitutivo renal (TSR) ha mejorado de manera sustancial. Esto podría explicarse por la tendencia creciente a incluir en programas de TSR a pacientes muy pequeños, lactantes y neonatos, así como a niños con comorbilidad no renal (síndromes multisistémicos, enfermedades metabólicas o neoplasias). Sin embargo, a pesar de ello existe una tasa de mortalidad significativamente mayor en niños muy pequeños, identificando principalmente la edad como factor de riesgo. Se han 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).

El rechazo renal es una de las complicaciones de mayor riesgo en el trasplante. La incidencia global es del 5-10%, aunque puede tener una incidencia mayor, alrededor del 35%, en el grupo de alto riesgo inmunológico, de prevalencia creciente.^{8,9}

Los avances en el tratamiento inmunosupresor han disminuido la frecuencia del rechazo agudo (RA), episodios considerados como un importante factor de riesgo para ocasionar la pérdida crónica del aloinjerto. La disminución de la frecuencia de RA ha contribuido a una mejor supervivencia a corto y largo plazo del injerto renal en niños.

El protocolo inmunosupresor varía en función del riesgo inmunológico, características específicas del donador y receptor, además de la enfermedad renal primaria.

Las biopsias de aloinjerto renal juegan un papel importante en el diagnóstico y tratamiento de los receptores de trasplante renal. Una interpretación precisa es de suma importancia para el tratamiento óptimo de estos pacientes.^{10,11,12}

En 1991 en Banff, Canadá se llevó a cabo la reunión para la declaración del consenso resultante para la clasificación de Banff ampliamente utilizada como criterio de diagnóstico internacional para la patología del injerto renal, que describía y clasificaba las características histológicas del rechazo agudo utilizando una nomenclatura estandarizada.¹³ El diagnóstico de rechazo agudo mediado por células T (A - TCMR; grado IA / IB de Banff) requería moderada inflamación intersticial con moderada tubulitis (Banff i2t2). Una categoría menor, designada como "sospechosa de TCMR aguda" pero informalmente como rechazo "límite"(BL - R), utilizó Banff i1 / t1 como su umbral de diagnóstico (con tubulitis leve de la corteza del 10% al 25%). La actualización modificada de Banff 2005 amplió de manera controvertida la categoría BL - R para incluir: "focos de tubulitis (Banff t1, t2 o t3) con infiltración intersticial menor / ausente (Banff i0 o i1); o infiltración intersticial (i2, i3) con tubulitis leve (t1)"; mientras que específicamente se excluyen las muestras con cualquier arteritis de la íntima.¹⁴

La prevalencia de los cambios limítrofes varía del 11 al 23%^{15,16,17}, aunque el impacto clínico y el tratamiento adecuado de los cambios limítrofes siguen siendo controvertidos^{18,19,20} Esta variación puede depender del entorno en el que se encuentren los cambios. Encontrar cambios limítrofes en una biopsia de vigilancia en un paciente por lo demás estable puede ser de menor importancia que una biopsia de indicación realizada por disfunción del injerto.^{21,22} No existe un vínculo cuantificable entre el grado de inflamación observado en la biopsia y la probabilidad de producir disfunción del injerto en la categoría de cambios limítrofe, especial diferencia entre rechazo "clínico" y "subclínico".

El rechazo renal subclínico se define como el rechazo celular agudo descubierto en una biopsia de vigilancia con función renal conservada.²³

No existe un consenso claro con respecto al resultado clínico después del desarrollo de cambios limítrofes o la estrategia de tratamiento, mientras que el manejo clínico apropiado para los pacientes que muestran tales cambios en los hallazgos de la biopsia también sigue siendo controvertido. Masde et al. Informaron una incidencia significativamente mayor de rechazo agudo clínico en pacientes con cambios limítrofes y la misma para la tasa de supervivencia del injerto en pacientes con cambios limítrofes en comparación con aquellos con hallazgos normales.²⁴

Las Pautas de práctica clínica de KDIGO de 2009 para la atención de los receptores de trasplantes de riñón sugieren tratar el rechazo agudo subclínico y limítrofe.²⁵ Sin embargo, Beimler y Zeier señalaron que es importante sopesar el riesgo inmunológico individual frente a los posibles efectos secundarios del aumento de la inmunosupresión, basándose en los hallazgos de que la mayoría de los pacientes con cambios limítrofes no progresarán hacia el rechazo.²⁶

El fenotipo limítrofe se ha asociado a una mayor disfunción renal, lesión tubular lesión tubular aguda y atrofia tubular crónica, y seguido de inflamación persistente, episodios clínicos de rechazo agudo, formación de anticuerpos específicos del donante y pérdida crónica del injerto.^{27,28,29,30}

En el tratamiento se debería primero conceptualizar la presencia de cualquier diagnóstico de TCMR limítrofe (independientemente de la indicación de la biopsia) como un fracaso en el control de la respuesta inmunitaria celular. Este fracaso puede significar una

inmunosupresión de base inadecuada incluyendo esteroides o inhibidores de la calcineurina, incumplimiento de la medicación por parte de los de los pacientes, o una aloinmunidad activa (como en los receptores reimplantados, principalmente sensibilizados y receptores pediátricos). Para los receptores de trasplantes renales que experimentan una disfunción renal aguda o subaguda con resultados de la biopsia Banff i1/t1 o superior, la decisión es tratar.

C Imen et al, demostraron en su estudio la eficacia del tratamiento anti rechazo a base de cortico esteroide. La mayoría de los pacientes tratados con cortico esteroide mejoraron la función del injerto. Un estudio realizado por Beimler J, et al. ³¹ muestra una respuesta completa al tratamiento anti rechazo en el 63% de los pacientes con cambios limítrofes. El tratamiento de los cambios limítrofes fue un predictor de la supervivencia del injerto. En un estudio realizado por Masin Spasovska J ³² se encontró que la progresión de la nefropatía crónica del aloinjerto en la biopsia a los 6 meses se asoció con un mayor número de cambios limítrofes no tratados en la biopsia del primer mes.

Así, en el presente estudio analizamos la sobrevida del injerto renal en un plazo de 10 años en pacientes que presentaron rechazo renal limítrofe, teniendo en cuenta cambios histológicos compatibles con una nefropatía crónica de injerto y disfunción del mismo.

ANTECEDENTES

El trasplante renal pediátrico fue considerado durante mucho tiempo de alto riesgo, debido a que la sobrevida del injerto no era tan buena como la reportada en pacientes adultos, aun así, es el tratamiento óptimo para los niños urémicos optimizando el desarrollo neurológico, psicológico y la calidad de vida en forma muy superior a los procedimientos dialíticos disponibles.

Actualmente, debido 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, técnica quirúrgica y a nuevos esquemas inmunosupresores los pacientes pediátricos tienen una sobrevida del injerto similar a la reportada en adultos, incluso, los niños menores de 10 años han logrado tener la mejor sobrevida del trasplante renal de todos los grupos etáreos.

Medeiros – Domingo M, et al en el 2005 publicaron la experiencia del trasplante renal en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” (HIMFG) en el período comprendido entre 1987 a 2002; se realizaron 249 trasplantes renales. Se reportó que la mayoría de los niños acudieron en etapa terminal de la enfermedad renal, lo cual impidió determinar con certeza la causa de la uremia, sin embargo, la etiología estructural se encontró en 24% de los pacientes, seguida de glomeruloesclerosis en el 19.8%. El 77% de los trasplantes realizados en el HIMFG fueron de donador vivo relacionado. La sobrevida del injerto renal a tres años fue mejor en los pacientes con riñón de donador vivo relacionado que en los pacientes con riñón de donador cadavérico.

De 1987 a 1996 en el HIMFG murieron 13 pacientes de los 81 trasplantados en el 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 el Registro Norte Americano de Trasplante (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies). (NAPRTCS) de 4.8%. Esta mejoría se atribuye a una mejor inmunosupresión y vigilancia en el periodo pos trasplante. A los tres años pos trasplante casi 70% de nuestros pacientes han presentado un rechazo agudo, comparado con 60% de NAPRTCS.

En 1967 se realizó el primer trasplante renal pediátrico de Latinoamérica en el HIMFG tan sólo tres años después de que se iniciaran los trasplantes renales de adultos en México. Se reporta que 57% de los pacientes trasplantados entre 1967–1981 fallecieron por rechazo y sepsis, cabe mencionar que la terapia de inmunosupresión consistía únicamente en radioterapia y dosis masivas de esteroides.³³

El 23 de diciembre de 1954 en el hospital “Peter Bent Page 12 - 12 - Brigham” de Boston, Murray, Merrill y Harrison realizaron con éxito el primer trasplante renal humano en gemelos idénticos.

El primer trasplante renal entre humanos no relacionados con supervivencia del receptor tuvo lugar en Boston en 1947, a una joven en coma profundo por uremia por choque séptico secundario a un aborto complicado, se le trasplantó el riñón de un cadáver

En 1940 Peter Medawar estableció las bases inmunológicas del rechazo y tolerancia tisular trabajando con implantes de piel sobre grandes áreas de quemaduras cutáneas.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad renal crónica (ERC) conforma una de las principales causas de muerte a nivel mundial, ^{34,35,36} involucrando a la población infantil. La incidencia de enfermedad renal en estadio terminal es aproximadamente de uno a tres niños por millón en la población pediátrica. ³⁷

En la ERC se describe un estado de falla renal irreversible y /o disminución de la función renal que se relaciona con una pérdida progresiva de la función a lo largo del tiempo.

Según las guías de la Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012 (KDIGO), el diagnóstico de la enfermedad renal crónica pediátrica se basa en una tasa de filtrado glomerular (TFG) menor de 60 ml/min por 1.73 m² por más de tres meses y con implicaciones para la salud o TFG mayor de 60 ml/min/1.73 m² con evidencia de daño estructural u otros marcadores de anormalidades de la función renal que integran proteinuria, albuminuria, alteraciones tubulares o anormalidades patológicas identificadas por histología o detectadas por pruebas de imagen, incluyendo pacientes con trasplante renal funcional. La ERC se clasifica en distintos estadios según el grado de deterioro del filtrado glomerular, en estadios del 1 al 5, considerando el último estadio como fase terminal, con TFG menor a 15 ml/min/1.73m², con indicación de inicio de terapia de sustitución renal, entre las que se encuentran la diálisis peritoneal, hemodiálisis y el trasplante renal. ^{38,39}

Dentro de las terapias de sustitución renal en la enfermedad renal terminal, el Trasplante Renal (TR) es el tratamiento definitivo de elección en la etapa Pediátrica, proporcionando mejor calidad y expectativa de vida. El trasplante renal en niños con ERC tiene una supervivencia a 10 años mayor al 90%.⁴⁰ Se obtienen mejores resultados si el trasplante se

realiza previo a que el paciente necesite terapia dialítica y con una TFG alrededor de 25 ml/min/1.73m².

El principal objetivo a largo plazo en el TR es lograr la tolerancia inmunológica del injerto, identificando y disminuyendo los efectos cardiovasculares y metabólicos de la terapia inmunosupresora a largo plazo, favoreciendo un crecimiento y desarrollo normal, manejando una transición hacia la edad adulta. ⁴¹

El rechazo agudo tiene un impacto negativo en la sobrevivencia del injerto renal a largo plazo. Puede presentarse antes de los 3 meses (rechazo agudo temprano) o después de tres meses del trasplante (rechazo agudo tardío). ⁴²

La introducción de nuevos fármacos inmunosupresores como el tacrolimus y el micofenolato de mofetilo, con un mayor efecto inmunosupresor, han incrementado la supervivencia del injerto renal, reduciendo la incidencia de rechazo agudo, mejorando de forma significativa los resultados de trasplante renal a corto plazo, sin embargo esta mejoría no ha sido tan significativa en los resultados a largo plazo, de tal manera que la falla tardía del injerto sigue siendo una causa frecuente de reingreso en programa de diálisis y en lista de espera. ⁴³ Los episodios de rechazo agudo aumentan significativamente el riesgo de desarrollar rechazo crónico y pérdida del injerto. Al menos un 46,9% de los TR pediátricos tendrán un episodio de rechazo a lo largo de la vida del injerto (42% en Donador vivo relacionado y 53% en Donador cadavérico). El rechazo crónico es la causa más importante de pérdida del injerto a largo plazo (35%).

Los episodios tardíos y múltiples de rechazo agudo se asocian con una peor sobrevida del injerto renal a largo plazo. Por lo que, es importante identificar de manera temprana y oportuna además de brindar tratamiento para optimizar los resultados a largo plazo.

La supervivencia global se define como el tiempo que transcurre desde el inicio del trasplante hasta su resultado. Entre los receptores de trasplante renal la supervivencia puede verse afectada por diferentes factores como la edad del receptor, edad del donador, el tipo de donante, la enfermedad renal primaria, las enfermedades concomitantes, el tiempo previo de diálisis, el tiempo de isquemia fría, la necrosis tubular aguda, la calidad del órgano que se trasplanta y especialmente, la aparición de rechazo agudo.¹⁰

Según estudios de Harmon We, Mc Donald Ra, Reyes et.al. 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%. 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 , lo que sugiere que la restricción de la selección de riñón a donantes de edad > 6 años puede no estar justificada.²²

Este efecto negativo de la edad del donador sobre la sobrevida del injerto renal se atribuye a los cambios estructurales del parénquima renal propios de la edad avanzada y también a la insuficiencia de las nefronas del injerto para cumplir con los requisitos funcionales del receptor.

En estudios de Mehrabi A, Kashf iA, Tonshoff B. et.al. mostraron un beneficio para la supervivencia del injerto renal en receptores de donador vivo relacionado y en la mortalidad para todas las edades hasta 5 años después del trasplante. La tasa de supervivencia para los receptores de donador vivo relacionado ha ido mejorando con el tiempo: en EE. UU. fue de 96.1% 5 años después del trasplante, entre 1995 y 2004, y de 94.7% entre 1987 y 1994; las tasas de supervivencia a 3 años han mejorado de 88.4% entre 1987 y 1994 a 94.9% desde 1995.

Según Shapiro la tasa de supervivencia de pacientes menores de 2 años receptores de donadores vivos a 5 años fue de 86% y de 70% para los receptores de donadores cadavéricos.

En realidad, no hay acuerdo sobre el efecto que el tiempo de isquemia fría (TIF) ejerce directamente sobre la supervivencia del injerto y del paciente después del trasplante de riñón.

Se define como tiempo de isquemia fría el periodo desde la remoción del riñón para almacenamiento frío hasta complementar el retiro de los clamps vasculares. Los datos recientes sugieren que el tiempo de isquemia fría podría actuar como un factor de riesgo independiente para la supervivencia del paciente y del órgano.¹ Su et al estudiaron 33.443 trasplantes de donante cadavérico procedentes de la base de datos del United Network of Organ Sharing (UNOS) y del United States Renal Data System (USRDS)¹⁹. Encontraron una asociación entre TIF y supervivencia actuarial del injerto, estableciendo el punto de corte en las 36 horas. Al formar grupos (9-16h, 17-24h, 25-36h, 37-48h y > 48h) apreciaron un incremento del riesgo de pérdida del injerto a medida que aumentaban las horas de isquemia.

Briganti et al.,¹¹ Mohamed et al.,¹⁶ y Bruce Kaplan et al.,¹⁴ informaron que el aumento del TIF lleva a una disminución significativa de la tasa de supervivencia del trasplante. Por otro lado, en el estudio realizado por Courtney et al. no hubo una relación significativa entre la tasa de supervivencia y el TIF.

La supervivencia del paciente pediátrico con TR es considerada como la mejor de todos los trasplantes. Existen factores que influyen en la sobrevida del paciente y del injerto renal como son; la edad del donador o receptor, sexo, raza, etiología de la uremia, tiempo de isquemia fría, compatibilidad HLA, antecedente de transfusión sanguínea, grupos sanguíneos y los métodos de conservación.⁴²

La causa más frecuente de fracaso del trasplante renal en el niño es el rechazo, puede 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 del nivel de creatina sérica asociado con cambios patológicos específicos en el injerto obtenido mediante biopsia. Las dos formas histológicas principales de rechazo son el rechazo celular agudo y el rechazo agudo mediado por anticuerpos.

La causa más frecuente de pérdida del injerto renal después del primer año de trasplante en niños es la lesión crónica del injerto (también conocido como nefropatía crónica del injerto). Este es un trastorno donde la etiología sigue siendo multifactorial. El sistema revisado de clasificación de Banff de 2005 cambio el nombre de nefropatía crónica del injerto a "fibrosis intersticial y atrofia tubular, sin evidencia de ninguna etiología específica". El rechazo crónico y la nefrotoxicidad, sobre todo la producida por los inhibidores calcineurínicos, se relacionan con la nefropatía crónica del injerto. Esta nefropatía se define

como el deterioro lento y progresivo de la función renal, acompañada de proteinuria en rango variable, que no puede ser atribuido a otras causas.

En general, el diagnóstico clínico se sugiere por el deterioro progresivo de la función renal que se manifiesta por elevación progresiva de la creatinina sérica, incremento de la proteinuria (ocasionalmente de rango nefrótico) y empeoramiento de la hipertensión arterial. Se presenta al menos tres meses después del trasplante renal en ausencia de rechazo agudo, toxicidad del fármaco inmunosupresor u otras enfermedades nefrológicas.⁴³

El diagnóstico de rechazo agudo es de sospecha clínica y confirmación histológica. La sospecha clínica puede darse por un episodio de daño renal agudo (IRA) sin un factor identificable claro, o la falta de recuperación de la función renal luego de corregir otros factores.^{44,45,46} En el manejo clínico se acepta que una elevación de la creatinina sérica mayor de 0,3 mg/dl y/o una caída del filtrado glomerular de 15% necesitan una exploración de posibles causas.

La incidencia de rechazo agudo es mayor en los primeros 6 meses a diferencia del rechazo crónico que es mayor después del primer año de trasplante renal, en especial en grupo de alto riesgo inmunológico.

Se ha clasificado el rechazo según las características histológicas asociadas con una correlación patogénica 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 del injerto el rechazo humoral crónico.

El diagnóstico de rechazo es histológico, usando los criterios de Banff. Dicha clasificación se revisa cada 2 años, la última actualización se realizó en 2017. La ventaja de utilizar la clasificación de Banff es su correlación patogénica y pronóstico.

La biopsia renal debe realizarse guiada por ultrasonido para disminuir el riesgo de complicaciones, se considera una muestra adecuada cuando al menos contiene 10 glomérulos y al menos 2 arterias, mientras que el requerimiento mínimo son 7 glomérulos y una arteria. Se deben realizar todas las técnicas con microscopia óptica, inmunofluorescencia para Ig y complemento, C4d por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica y microscopia electrónica. Se reconocen dos categorías histológicas en Banff: el rechazo mediado por células y el rechazo mediado por anticuerpos, además del rechazo mixto cuando coexisten ambos.

Rechazo mediado por células T.

Se caracteriza por infiltración principalmente de macrófagos y linfocitos en el túbulo-intersticio. Según la clasificación de Banff las principales lesiones diagnosticas incluyen la inflamación intersticial (i), tubulitis (t) y la arteritis de la íntima (v). El hallazgo más usual es el infiltrado túbulo-intersticial de linfocitos T y macrófagos, en menor cantidad de linfocitos B, células plasmáticas y eosinófilos, edema intersticial e infiltración de túbulos ocasionando tubulitis.

La arteritis intimal es una lesión que se vincula a rechazo mediado por células T y ha captado la atención en los últimos años, se asocia a la presencia de anticuerpos donante específico, con un peor pronóstico que el rechazo mediado por anticuerpos. Estudios demuestran que la inflamación en áreas de fibrosis se relaciona a mal pronóstico y a la

producción de anticuerpos donante específico de novo, por lo que se puede considerar una respuesta aloinmune al injerto.

Rechazo Subclínico

El rechazo subclínico se caracteriza por la evidencia histológica de rechazo en una biopsia renal, pero sin deterioro de la función del injerto, sin embargo, se diagnostica únicamente en biopsias tomadas en un momento determinado según protocolo, en lugar de basarse en una indicación clínica.⁴⁷Sus mecanismos y el manejo es objeto de estudio en la actualidad.

Rechazo Limítrofe

La categoría de rechazo "límitrofe" utiliza un umbral de diagnóstico del 10%-25% de inflamación cortical con leve tubulitis (normalmente Banff i1/t1), que refleja un grado más leve de rechazo celular mediado por células T. La revisión de Banff de 2005 (de la versión original de 1997)² hizo hincapié en la tubulitis (Banff t1, t2 y t3), pero amplió efectivamente la categoría límite para incluir la infiltración intersticial menor o infiltración intersticial menor o ausente (Banff i1 e i0).¹³

La tasa de rechazo limítrofe varía en los distintos centros de trasplante en función de los datos demográficos del donante y del receptor, los protocolos de inmunosupresión, la terapia de inducción y el momento de la biopsia.

En un estudio de Meehan y col, el 23% de las 351 biopsias de aloinjerto renal realizadas por disfunción del injerto mostraron cambios dudosos en pacientes con diagnóstico clínico de RA.

En este estudio, la mayoría (55%) de las lesiones limítrofes no tratadas progresaron a RA según los criterios de Banff. Por el contrario, Gloor et al. Informó que entre el 11% de 114 pacientes que tenían cambios dudosos en las biopsias del protocolo, 9/12 no fueron tratados. Es importante destacar que ninguno de los pacientes con cambios limítrofes desarrolló RA en el seguimiento de 6 a 27 meses. Por lo tanto, la importancia de los cambios limítrofes en la vigilancia o las biopsias clínicamente indicadas aún es incierta.

La incidencia de RA limítrofe es aproximadamente del 20%. RA limítrofe puede progresar a RA mediada por células, rechazo crónico y nefropatía crónica del injerto. El RA limítrofe debe controlarse con cautela, ya que puede provocar un rechazo continuo y una eventual pérdida del injerto.

El rechazo mediado por células T es un factor importante que afecta la supervivencia del injerto en el trasplante renal, la terapia con corticoesteroides es recomendado como un tratamiento eficaz de primera línea para el rechazo. Y como segunda línea de tratamiento los anticuerpos anti-linfocitos T pueden usarse cuando el rechazo no tiene una respuesta favorable a los corticoesteroides considerándose rechazo del injerto resistente a esteroides. Sin embargo, dar tratamiento o no ante un rechazo limítrofe es controvertido.

A menudo nos encontramos con pacientes que desarrollan rechazo y deterioro de la función renal después del desarrollo de cambios limítrofes, mientras que otros casos similares no lo hacen y se desconoce el factor relevante para el mal pronóstico. El fenotipo limítrofe se ha asociado a una mayor disfunción renal, lesión tubular aguda y atrofia tubular crónica, seguido de inflamación persistente, episodios clínicos de rechazo agudo, generación de anticuerpos específicos del donante y pérdida crónica de nefronas.

No existe un consenso claro con respecto al resultado clínico después del desarrollo de cambios limítrofes o la estrategia de tratamiento, mientras que el manejo clínico apropiado para los pacientes que muestran tales cambios en los hallazgos de la biopsia también sigue siendo controvertido. Masde et al. Informaron una incidencia significativamente mayor de rechazo agudo clínico en pacientes con cambios limítrofes y la misma para la tasa de supervivencia del injerto en pacientes con cambios limítrofes en comparación con aquellos con hallazgos normales. La tasa de incidencia de rechazo agudo después de cambios limítrofes fue del 48% en ese informe. Los casos de cambios limítrofes tienen una alta probabilidad de aparición de rechazo y deben tratarse; sin embargo, no influye en la tasa de supervivencia. Con estos antecedentes, no es sorprendente que informes contradictorios recomienden y no recomienden el tratamiento.

Saad et al. informaron que se observó respuesta a la terapia anti rechazo en el 75% de sus pacientes y no respuesta en el 25%, similar a los pacientes con rechazo agudo en el contexto de disfunciones del aloinjerto renal.

Las Pautas de práctica clínica de KDIGO de 2009 para la atención de los receptores de trasplantes de riñón sugieren tratar el rechazo agudo subclínico y limítrofe. Sin embargo, Beimler y Zeier señalaron que es importante sopesar el riesgo inmunológico individual frente a los posibles efectos secundarios del aumento de la inmunosupresión, basándose en los hallazgos de que la mayoría de los pacientes con cambios limítrofes no progresarán hacia el rechazo.

Cuando hay evidencia de tubulitis sin infiltración de células inflamatorias intersticiales, se hace el diagnóstico de cambios limítrofes en base al esquema de Banff, es decir, la tubulitis es de mayor importancia para el diagnóstico.

El rechazo renal limítrofe se observa al máximo en los primeros meses después del trasplante, y luego se reduce gradualmente después de un año.^{1,7,8} En un centro de trasplantes de la India, la prevalencia al mes, a los seis meses y a los 12 meses fue del 17,5%, el 11,2% y el 10,3%, respectivamente, entre los pacientes que recibían inmunosupresión con tacrolimus después de un trasplante de donante vivo.

Para el rechazo mediado por células T, la primera línea de tratamiento sugerida es el uso de corticoides a dosis altas, con lo que habitualmente se espera una respuesta entre el 60 y 70% de los pacientes, presentando disminución de la creatinina sérica entre el día tres y siete; si luego de cinco días de la administración de los bolos la creatinina no baja al valor normal o \pm el 20%, se considera un rechazo resistente a cortico esteroide.

El rechazo limítrofe suele tratarse con dosis altas de corticos esteroides en pulso, sin embargo, el tratamiento del rechazo renal limítrofe está en discusión. Rush et al. en su estudio aleatorio sugirieron que el tratamiento del rechazo limítrofe disminuye las puntuaciones de rechazo crónico y los episodios de rechazo clínico tardío mejorando los resultados estructurales y funcionales a largo plazo.

Sonia Badwal et al, concluyeron en su estudio que el tratamiento precoz del rechazo limítrofe agudo conduce a mejores resultados funcionales. Sin embargo, el rechazo limítrofe se asocia a una mayor expresión de marcadores de activación inmunitaria, lo que se relaciona con una mayor predilección por el desarrollo de la cronicidad.

La importancia clínica y el tratamiento óptimo de los infiltrados limítrofes ha sido un área de controversia. Varios estudios retrospectivos encontraron que la creatinina sérica de pacientes con infiltrados limítrofes a menudo mejoraba con incremento de la

inmunosupresión, pero estaba limitada por la falta de seguimiento con biopsia posterior al seguimiento y ausencia de grupos control no tratados. Los estudios señalaron la importancia del contexto clínico y los hallazgos concomitantes de la biopsia (como necrosis tubular aguda o la nefropatía crónica del injerto) al interpretar infiltrados limítrofes.

La mayoría de los estudios sobre los cambios limítrofes se han llevado a cabo en contextos de trasplante de donantes fallecidos. Las implicaciones de esta lesión pueden variar en función de la procedencia del órgano donante.^{13,14}

En el tratamiento se debería primero conceptualizar la presencia de cualquier diagnóstico de rechazo mediado por células T, (independientemente de la indicación de la biopsia) como un fracaso en el control de la respuesta inmunitaria celular. Este fracaso puede significar una inmunosupresión de base inadecuada por protocolos de minimización de esta, (incluyendo esteroides o inhibidores de la calcineurina), incumplimiento de la medicación por parte de los pacientes, o una aloinmunidad activa (como los receptores reimplantados, principalmente sensibilizados y receptores pediátricos).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trasplante renal es el mejor tratamiento de elección para los niños con enfermedad renal terminal, este debe llevarse a cabo cuando el paciente pediátrico está en lista de espera y la tasa de filtración glomerular es menor o igual a 25 ml/min/1.73 m². Con una vida media del injerto entre 85 a 90% a 10 años, se espera que un niño que necesita terapia de reemplazo renal pueda necesitar dos o tres riñones a lo largo de su vida. Para ello, un trasplante de donante vivo relacionado tiene una mejor supervivencia que el de uno de donante fallecido, y esto puede deberse a que tiene una mejor compatibilidad con el sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) y un menor tiempo de isquemia fría.^{36,37}

El diagnóstico de rechazo agudo se basa en sospecha clínica y confirmación histológica. La sospecha clínica puede estar dada por un episodio de injuria renal aguda (IRA) sin claro factor identificable, o la falta de recuperación de la función renal luego de corregidos otros factores.

Las Pautas de práctica clínica de KDIGO de 2009 para la atención de los receptores de trasplantes de riñón sugieren tratar el rechazo agudo subclínico y limítrofe. Sin embargo, Beimler y Zeier señalaron que es importante sopesar el riesgo inmunológico individual frente a los posibles efectos secundarios del aumento de la inmunosupresión, basándose en los hallazgos de que la mayoría de los pacientes con cambios limítrofes no progresarán hacia el rechazo.

Sin embargo, los estudios que evalúan el valor predictivo del rechazo limítrofe en la supervivencia del injerto a largo plazo han arrojado resultados contradictorios. Así, en el

presente estudio analizamos la supervivencia a largo plazo del injerto renal en pacientes con rechazo limítrofe.

Aun es controversial si los pacientes con rechazo renal limítrofe tendrían un resultado clínico desfavorable a largo plazo representado por disfunción del injerto renal por lo que resulta importante conocer el impacto en la sobre vida del injerto en pacientes pediátricos que presentan rechazo renal limítrofe, aún no se ha investigado a fondo cualquier efecto sobre el pronóstico a largo plazo del injerto renal causado por los cambios limítrofes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sobrevida del injerto renal en Pacientes Pediátricos con rechazo agudo limítrofe documentada por biopsia renal perteneciente al programa de trasplante renal del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) en el periodo de 2010 a 2019?

JUSTIFICACIÓN

En América Latina en especial en México el número de trasplantes renales continúa en aumento con una tasa creciente, mejorando la calidad de vida de los niños con enfermedad renal terminal (ERT) cuando ya no es posible el tratamiento conservador de esta enfermedad el TR es la mejor opción.

A pesar de los avances en investigación, el trasplante sigue requiriendo del uso de medicamentos inmunosupresores para evitar el rechazo siendo este una de las complicaciones de mayor riesgo que influye en la supervivencia del injerto renal.

En las últimas tres décadas, gracias a los avances tecnológicos y de inmunosupresión, se ha incrementado significativamente la sobrevida del injerto renal. Aspectos como la edad, género del receptor y el donante, la enfermedad renal primaria, comorbilidad, el tiempo previo de diálisis, la identidad inmunológica, el tiempo de isquemia fría, la necrosis tubular aguda, la calidad del órgano a implantar y especialmente la aparición de rechazo agudo son algunos de los factores implicados en la sobrevida del trasplante.

Se ha aceptado que el rechazo renal limítrofe estaría relacionado con el daño crónico progresivo del injerto, caracterizado por esclerosis glomerular, fibrosis intersticial o atrofia tubular y que podría afectar la sobrevida del injerto renal a largo plazo.

Actualmente no se cuenta con información en el Departamento de Nefrología del HIMFG acerca de la sobrevida del injerto renal cuando se presenta un rechazo agudo limítrofe. Nosotros revisamos expedientes para ver la evolución de los pacientes trasplantados que presentaron rechazo limítrofe documentado por biopsia renal en el periodo del 2010 a 2019.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el impacto en la sobrevivencia del injerto renal en pacientes con rechazo renal limítrofe documentado por biopsia renal en el Hospital infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de pacientes con rechazo renal limítrofe que presentan disfunción del injerto.
- Determinar si las características del donador tienen repercusión en la presentación del rechazo renal limítrofe.
- Determinar la relación entre la función retardada del injerto y el rechazo agudo limítrofe

HIPÓTESIS

Las características del donador impactan en la presentación del rechazo renal agudo
límitrofe.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio:

Longitudinal, retrospectivo, descriptivo.

Lugar de realización:

Servicio de Nefrología Pediátrica “Dr. Gustavo Gordillo Paniagua” del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

Población de estudio:

Pacientes con trasplante renal que acudieron al Servicio de Nefrología del HIMFG entre el período 2010-2019 y que tengan rechazo renal limítrofe documentado por biopsia renal.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, de 2 a 17 años
- Pacientes trasplantados renales con rechazo renal limítrofe documentado por biopsia renal del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

Criterios de exclusión:

- Pacientes trasplantados renales sin diagnóstico documentado por biopsia renal

Criterios de eliminación:

- Pérdida de seguimiento por defunción en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”
- Expedientes incompletos

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos de los expedientes clínicos fueron expresados como frecuencias y porcentajes en el caso de las variables cualitativas como el sexo, tipo de donador, presentación de función retardada del injerto, nefropatía crónica, tratamiento con cortico esteroide, respuesta al tratamiento, pérdida del injerto.

Con respecto a las variables cuantitativas se expresaron como la mediana y los rangos intercuartílicos (25 y 75).

El programa estadístico empleado fue el SPSS. Versión 25.

DESCRIPCION DE VARIABLES

Las variables de exposición (INDEPENDIENTES) serán:

Sexo del receptor, Edad del donador, Tiempo de isquemia fría, Función retardada del injerto, Creatinina basal.

Las variables de desenlace (DEPENDIENTES) serán:

Tipo de donador, Tiempo de aparición del rechazo limítrofe, Tratamiento con cortico esteroide, Nefropatía crónica del injerto, pérdida del injerto.

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo del receptor	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	CUALITATIVA NOMINAL	1.Hombre 2.Mujer
Edad del donador (años)	Tiempo que transcurre 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 usados de manera inmediata con fines terapéuticos.	CUANTITATIVA	1. Menor de 10 años 2. 10 – 20 años 3. 21-30 años 4. Mayor de 30 años
Tiempo de isquemia fría	Tiempo transcurrido entre el pinzamiento de vasos renales en el donador, preservación del órgano en un estado hipotérmico hasta que sale del mismo.	CUANTITATIVA DE INTERVALOS	1. < 12 horas 2. 12-15 horas 3. 16-19 horas 4. > 20 horas
Función retardada del injerto	Necesidad de terapia sustitutiva renal, los primeros 7 días después del trasplante	CUALITATIVA NOMINAL	1: NO 2: SI

Creatinina basal	Valor de creatinina sérica constante alcanzado en el periodo post trasplante	CUANTITATIVA CONTINUA	Expresado en mg/dl
VARIABLES DEPENDIENTES			
Tipo de donador (años)	Tipo de donador renal	CUALTITATIVA NOMINAL	1. Cadavérico 2. Vivo relacionado
Tiempo de aparición del rechazo renal limítrofe	Duración desde la fecha del trasplante hasta las manifestaciones de la disfunción del injerto con reporte de lesiones histológicas compatibles con el rechazo limítrofe en pacientes pos trasplantados	CUANTITATIVA DE INTERVALOS	1. < 3 meses 2. 3-6 meses 3. 7-12 meses 4. > 12 meses
Nefropatía crónica del injerto	Secuelas de daño progresivo y acumulativos en el riñón trasplantado. La intensidad, frecuencia e irreversibilidad de estas lesiones llevan en un tiempo variable a la pérdida del injerto renal.	CUALITATIVA NOMINAL	1. Sin nefropatía 2. Con pérdida del injerto renal 3. Sin pérdida del injerto renal
Tratamiento del rechazo limítrofe con bolos de cortico esteroide	Conjunto de acciones médicas que se realizan con el objetivo de preservar la función del injerto renal ante un rechazo limítrofe.	CUALTITATIVA NOMINAL	1. Respuesta (disminución de la creatinina sérica > 20 %) 2. Sin respuesta
Creatinina después del tratamiento	Valor de creatinina sérica constante alcanzado posterior al tratamiento	CUANTITATIVA CONTINUA	Expresado en mg/dl

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud vigente, acerca de la investigación en los seres humanos. Respecto a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, se clasifica como investigación sin riesgo.

Se utilizaron datos obtenidos del expediente clínico, previa autorización de las autoridades del Hospital Infantil de México Federico Gómez; por lo que no fue necesario consentimiento informado. Se mantuvieron en anonimato la identidad y registro clínico de los pacientes. Se respetó la confidencialidad de los datos obtenidos de los expedientes.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio comprendido entre enero 2010 hasta diciembre 2019, se identificaron un total de 16 pacientes con rechazo renal agudo limítrofe, quienes cumplieron con los criterios de inclusión.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con rechazo renal limítrofe

RECEPTOR		
Sexo (n)		
Hombre	11	68.80%
Mujer	5	31.20%
Edad		
2-6 años	1	6.25%
7-12 años	3	18.75%
13-17 años	12	75%
Etiología de ERC		
Indeterminada	11	68.75%
CAKUT	2	12.5%
Glomerulopatía	1	6.25%
Vejiga neurogénica	1	6.25%
Otra causa	1	6.25%
TTR pre trasplante renal		
Pre diálisis	2	12.5%
Diálisis peritoneal	5	31.25%
Hemodiálisis	9	56.25%
DONADOR		
Edad del donador (n)		
< 10 años	4	25%
10-20 años	4	25%
21-30 años	2	12.5%
>30 años	6	37.5%
Tipo de donador		
Cadavérico	11	68.8%
Vivo relacionado	5	31.2%

ERC: enfermedad renal crónica, CAKUT: congenital anomalies of the kidney and urinary tract, TTR: terapia de reemplazo renal. Fuente: Registros médicos, Hospital Infantil de México Federico Gómez, 2010-2019.

De los pacientes ingresados al estudio, el 68.8% fueron del sexo masculino. El rango de edad más frecuente en el receptor de trasplante renal que presentó rechazo limítrofe fue de 13-17 años, representando el 75%. La etiología de enfermedad renal crónica más frecuente que llevo a los pacientes al trasplante renal fue de causa indeterminada con 68.75%.

El 56.25% de los pacientes recibieron terapia de reemplazo renal con hemodiálisis previo al trasplante renal.

Según el donador, la edad más frecuente fue mayores de 30 años representando el 37.5%.

El tipo de donador más frecuente en el presente estudio fue de donador cadavérico representando el 68.8% del total de pacientes estudiados.

Tabla 2. Porcentaje de presentación Función retardada del injerto y Nefropatía crónica en pacientes con rechazo renal limítrofe y respuesta al tratamiento

Función retardada del injerto	3	18.8%
Nefropatía crónica del injerto	1	6.30%
Tratamiento con CE	16	100%
Rpta. al tratamiento	16	100%
Pérdida del injerto	0	0.00%

CE: corticos esteroides, Rpta: respuesta. Fuente: Registros médicos, Hospital Infantil de México Federico Gómez, 2010-2019.

En los pacientes con rechazo renal limítrofe, se presentó función retardada del injerto en el 18.8% y nefropatía crónica del injerto en el 6.3%.

Recibieron tratamiento con cortico esteroide el 100% de los pacientes, los cuales respondieron al tratamiento expresado con disminución de creatinina sérica de >20% con respecto a la creatinina al momento del diagnóstico del rechazo renal limítrofe. Ninguno de los pacientes presentó pérdida del injerto renal durante el periodo del estudio entre enero 2010 y diciembre del 2019.

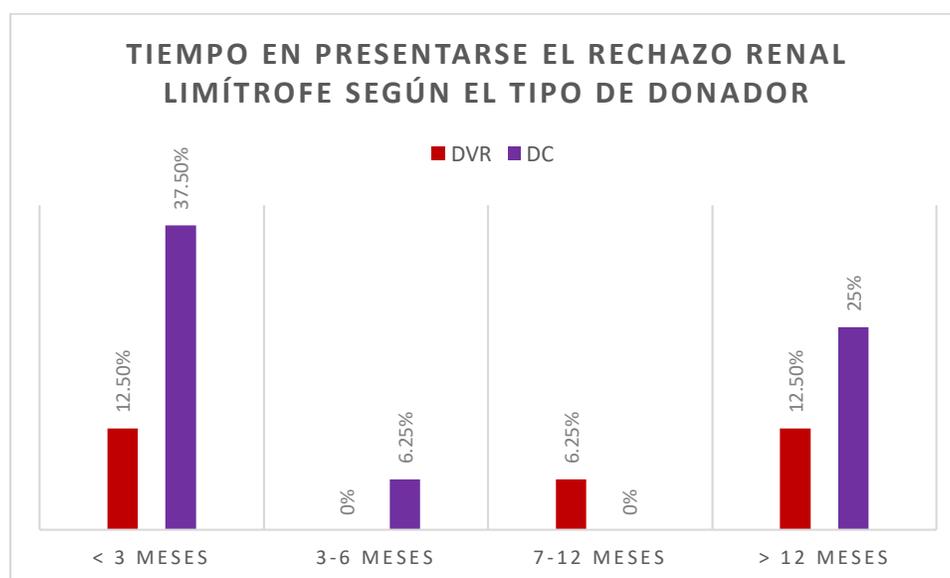
Tabla 3. Características del donador y la evolución según creatinina sérica en pacientes con rechazo renal limítrofe

	Mediana	p 25	p 75
Tiempo de presentar RL (meses)	3-6 meses	< 3 meses	> 12 meses
Creatinina basal (mg/dl)	1.1	0.9	1.2
Creatinina después del tto (7 días)	1.25	0.95	1.4

RL: Rechazo limítrofe, Tto: tratamiento. Fuente: Registros médicos, Hospital Infantil de México Federico Gómez, 2010-2019.

Con respecto a las variables cuantitativas se expresaron como la mediana y los rangos intercuartílicos (25 y 75), según el tiempo de presentación de rechazo limítrofe posterior al trasplante renal se obtuvo una mediana de 3- 6 meses y el 75% lo presentó antes de cumplir los 3 meses del trasplante renal. La creatinina después del tratamiento con cortico esteroide obtuvo una mediana de 1.25mg/dl y el 75% presentó una creatinina de 0.95 mg/dl después de 7 días de tratamiento con corticos esteroides.

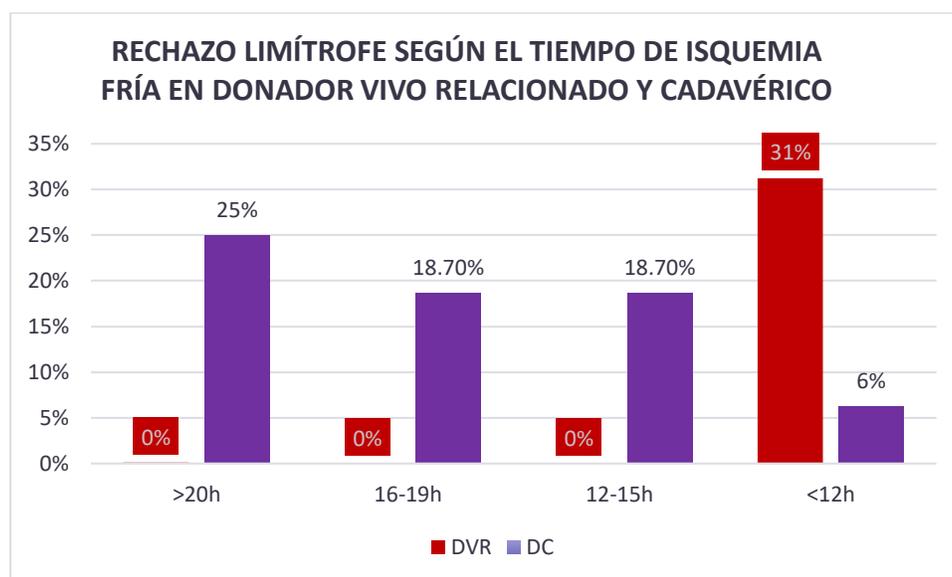
Figura 1.



DVR: donador vivo relacionado, DC: donador cadavérico. Fuente: Registros médicos, Hospital Infantil de México Federico Gómez, 2010-2019.

Con respecto a la relación que existe entre el tiempo de presentación del rechazo renal límite posterior al trasplante y el tipo de donador, se evidenció en el presente estudio que el 37.5% de los pacientes que presentaron rechazo límite en los primeros 3 meses fueron de donador cadavérico y el 12.5 % de donador vivo relacionado, entre los 3 y 6 meses el 6.2 % fue de donador cadavérico, entre los 7 y 12 meses el 6% fue de donador vivo relacionado, después de los 12 meses del trasplante renal se vio que el 25% que presento rechazo límite fue de donador cadavérico y el 12.5 % de donador vivo relacionado.

Figura 2.

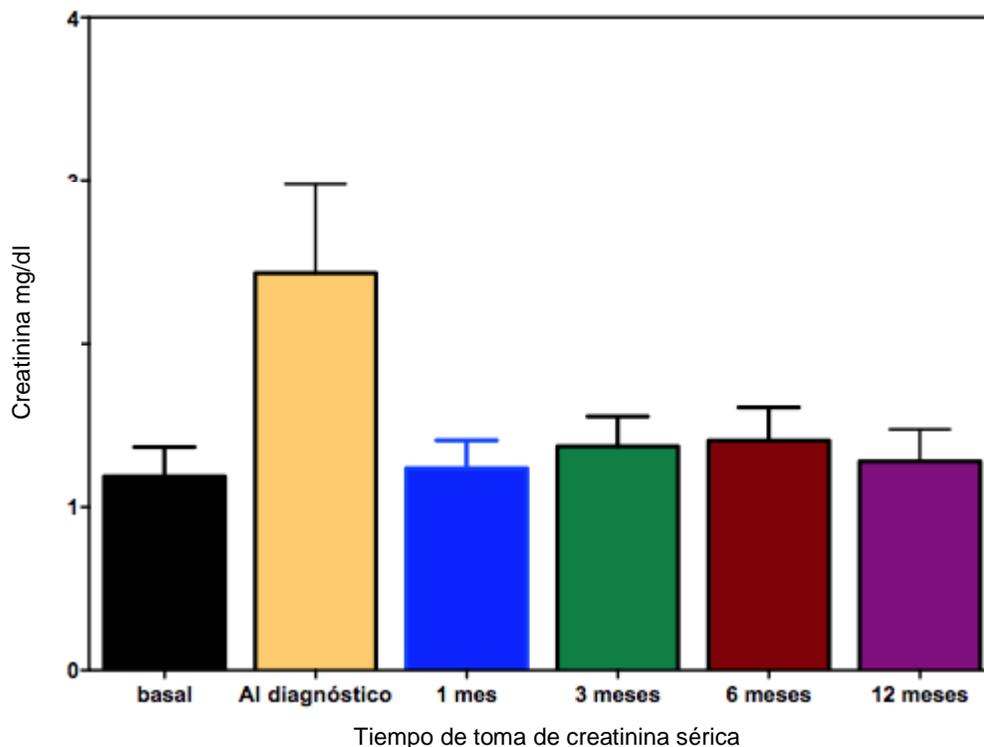


DVR: donador vivo relacionado, DC: donador cadavérico. Fuente: Registros médicos, Hospital Infantil de México Federico Gómez, 2010-2019.

En relación al tiempo de isquemia fría en el donador cadavérico y en el vivo relacionado en pacientes con rechazo renal límite se vio que el 25% de los pacientes de donador cadavérico presento un tiempo de isquemia de más de 20 horas, el 18.7% de los pacientes fueron de donador cadavérico con un tiempo de isquemia de 16-19 horas, el mismo porcentaje presento rechazo renal límite de donador cadavérico con tiempo de isquemia fría de 12-15 horas y finalmente el 31% de los pacientes que presentaron rechazo renal

límite de donador vivo relacionado tuvo un tiempo de isquemia fría de menos de 12 horas; lo cual podría estar relacionado con la figura número 2, en la que se observó que los pacientes de donador cadavérico presentaron el rechazo renal límite más pronto que los pacientes de donador vivo relacionado asociando el tiempo de isquemia fría más prologando en el donador cadavérico.

Figura 3. Representación gráfica de niveles de creatinina sérica posterior al diagnóstico de rechazo renal límite



A pesar de presentar el evento de rechazo renal límite, al ser tratado con cortico esteroide (3 bolos de metilprednisolona), se evidenció con respecto a la creatinina al momento del diagnóstico del rechazo renal límite que el paciente retorna a un valor muy cercano de su creatinina sérica basal dentro del primer año de haber presentado rechazo renal límite

DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyeron 16 pacientes (100%), con el diagnóstico de rechazo renal agudo limítrofe corroborado por biopsia renal, 11 del sexo masculino (68%) y 5 del sexo femenino (31.20%). 11 pacientes recibieron su TR de donador cadavérico (68%) y 5 de donante vivo relacionado.

Con respecto a la relación que existe entre el tiempo de presentación del rechazo renal limítrofe posterior al trasplante y el tipo de donador, se evidenció en el presente estudio que el 37.5% de los pacientes que presentaron rechazo limítrofe en los primeros 3 meses fueron de donador cadavérico y el 12.5 % de donador vivo relacionado, entre los 3 y 6 meses el 6.2 % fue de donador cadavérico, entre los 7 y 12 meses el 6% fue de donador vivo relacionado, después de los 12 meses del trasplante renal se vio que el 25% que presento rechazo limítrofe fue de donador cadavérico y el 12.5 % de donador vivo relacionado.

Entre los receptores de trasplante renal que presentaron rechazo renal agudo limítrofe la sobrevida del injerto puede verse afectado por factores como la edad del donador y el tiempo de isquemia fría.

En este estudio con respecto a la edad del donador se evidenció que la mayoría de los pacientes con rechazo renal agudo limítrofe fueron receptores de donadores mayores de 30 años. En este aspecto según Hamid Reza et.al, realizaron un estudio retrospectivo de un centro en 214 receptores de trasplante renal con disfunción crónica del injerto 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< 0.01), fue un factor de riesgo significativo para pérdida del injerto.³⁷

En este estudio, los receptores de donador cadavérico con rechazo renal agudo limítrofe fueron del 68.80%. Según el informe anual de trasplantes NAPRTCS de 2014, las tasas de supervivencia del aloinjerto de uno, tres, cinco y siete años fueron de 94,88,83 y 77 %, respectivamente para los receptores de donantes vivos relacionados, y 88, 78, 83 y 77 % , respectivamente para los receptores de donantes cadavéricos.

En cuanto al tiempo de presentación del rechazo limítrofe se observó que el 75% de los pacientes lo presentaban después de los 12 meses de haber sido trasplantados, sin embargo, según la bibliografía el rechazo renal limítrofe se observa frecuentemente en los primeros meses posterior al trasplante disminuyendo su prevalencia gradualmente después del primero año.^{1,7,8} Similar a un estudio que se realizó en un centro de trasplantes de la India, en el que la prevalencia de rechazo renal limítrofe al mes, seis y 12 meses fue del 17,5%, 11,2% y el 10.3%, respectivamente.⁹

En nuestro estudio en relación al tiempo de isquemia fría y rechazo renal agudo limítrofe en donante cadavérico (DC) y vivo relacionado (DVR), se vio que los pacientes de donador cadavérico presentaron el rechazo renal limítrofe más pronto que los pacientes de donador vivo relacionado asociando tiempo de isquemia fría más prolongado de más de 20 horas en el DC en comparación con los de DVR con un tiempo de isquemia fría de menos de 6 horas.

El rechazo renal limítrofe se presentó en 3 pacientes (18.8%) con función retardada del injerto y nefropatía crónica del injerto en 1 paciente (6.3%), ninguno presentó pérdida del injerto

Rush et al. Al evaluar la asociación del tiempo de isquemia fría y la probabilidad de presentar función retardada del injerto, ningún paciente presentó pérdida del injerto, sin embargo, en algunos estudios, el rechazo limítrofe se ha asociado a una mayor disfunción renal, lesión tubular y atrofia tubular crónica, seguido de inflamación persistente, episodios clínicos de rechazo agudo, producción de anticuerpos específicos del donante y nefropatía crónica del injerto.⁵⁻⁸

Al valorar la respuesta al tratamiento con 3 bolos de metilprednisolona, se observó que el 100% de los pacientes respondieron al tratamiento, definido como la disminución de la creatinina sérica > 20% respecto a la creatinina sérica al momento del diagnóstico o a su valor basal. Según la evolución de la creatinina sérica al momento del diagnóstico de rechazo renal agudo limítrofe con respecto a su basal y durante el seguimiento al mes, tres, seis meses y al año del diagnóstico se observa que la mayoría de los pacientes regresa a su estado basal durante el primer año, después de haber sido tratados con 3 bolos de metilprednisolona, lo cual según Rush et al. en un estudio aleatorio sugirieron que el tratamiento del rechazo renal limítrofe disminuye las probabilidades de presentar rechazo crónico y los episodios de rechazo clínico tardío, mejorando resultados estructurales y funcionales a largo plazo. En un estudio retrospectivo realizado por Meehan et al que incluyó a 50 pacientes con infiltrados limítrofes no tratados, las biopsias posteriores mostraron una progresión hacia el rechazo agudo en el 28% de los casos. De acuerdo con esta hipótesis, nuestro estudio mostró una tendencia a una mayor supervivencia del injerto en pacientes tratados con esteroides.

CONCLUSIONES

- Entre los pacientes con rechazo renal limítrofe documentado por biopsia renal la sobrevida del injerto renal puede verse afectada por diferentes factores como son; la edad del donador, el tipo de donador cadavérico y el tiempo de isquemia fría prolongado.
- El rechazo renal limítrofe no sería causa importante de presentar disfunción retardada del injerto.
- El rechazo renal limítrofe no condiciona desarrollar pérdida del injerto.
- La totalidad de los pacientes que recibieron tratamiento con bolos de cortico esteroide recuperaron función renal manifestada por normalización de creatinina sérica durante el primer año del diagnóstico de rechazo renal limítrofe, sin embargo, es conveniente se siga por más tiempo a este grupo de pacientes para saber la evolución después del primer año del trasplante renal.
- Los daros obtenidos en este estudio fueron muy similares a los descritos en diversos estudios, sin embargo, por tratarse de una muestra pequeña se requiere de estudios con mayor población para confirmar dicha información.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

La principal limitación del presente estudio fue la población de estudio por tratarse de un número pequeño por lo que es difícil obtener resultados estadísticamente significativos.

Además, de no contar con suficientes estudios previos de investigación sobre el tema de estudio, para referenciar y comparar los datos obtenidos del presente estudio. Cabe mencionar que otra limitación de este estudio, son las referencias bibliográficas en la población pediátrica disponible en la actualidad. Sin embargo, es importante mencionar que esta limitación puede servir como una oportunidad para realizar nuevas investigaciones.

Por lo cual se recomienda la realización de nuevos estudios multicéntricos entre los principales hospitales pediátricos de referencia a nivel nacional e internacional.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha de actividades	Noviembre 2020	Diciembre 2020	Enero 2021	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021
Autorización del Tema y Diseño de protocolo							
Redacción de protocolo							
Recolección de datos							
Análisis estadístico							
Presentación de resultados							

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bagshaw SM, G. S. (2016). Acute kidney injury in the era of big data: the 15th Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). . *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, <http://cjkhd.biomedc>.
2. Medeiros M, A. V. (2015). Prevalencia de enfermedad renal en niños aparentemente sanos con antecedente familiar de terapia de reemplazo renal. . *Bol Méd Hosp Inf Méx*.
3. (February 2002, Suppl 1). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *The American Journal of Kidney Diseases (AJKD)*, Volume 39, number 2.
4. CA., G. (2019). Complicaciones en pacientes con enfermedad renal estadio 5, Hospital Martin Icaza [Internet]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil. <https://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/3078>.
5. N., C. (2020). Alteraciones cognitivas de pacientes con enfermedad renal crónica que acuden a la consulta de nefrología pediátrica del hospital de niños Dr. Jorge Lizárraga en el periodo agosto 2016-abril 2017.
6. Briones L, L. L. (2016). Enfermedad renal crónica en niños y adolescentes: progresión, estrategias de prevención y renoprotección. *Med Infant* .
7. Medeiros-Domingo M, R.-N. B.-R.-F.-A. (s.f.). Trasplante renal en pediatría. *Rev Invest Clin*. 2005; 57 (2): 230-236.
8. Thomusch O, W. M. (2017). Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony):An open label, multicentre, randomized controlled trial . *Lancet (London, England)*.
9. Amrouche L, A. O.-P. (2017). Long-term outcomes of kidney transplantation in patients with high levels of preformed DSA:The Necker high-risk transplant program.
10. Schweitzer EJ, D. C. (s.f.). Significance of Banff borderline biopsy. . *The American Kidney Disease*.
11. Lorriaux C, M. G. (s.f.). Should patients with "borderline" lesions of Banff criteria be treated by renal transplantation? . *Transplant Proc*. 1998.
12. Saad R, G. H. (s.f.). Clinical significance of renal allograft biopsies with "borderline changes," as defined in the Banff schema. . 1997;64(7):992-995.
13. Solez K, A. R. (1993). Normativa internacional de criterios para el diagnóstico histológico del rechazo del aloinjerto renal: la clasificación de trabajo de Banff de la patología del trasplante renal.

14. Solez K, C. R. (Transplant. 2007; 7 (3): 518-526). Informe de la reunión de Banff '05: diagnóstico diferencial de la lesión crónica del aloinjerto y eliminación de la nefropatía crónica del aloinjerto ("CAN").
15. Gloor JM, C. A. (Transplantation 2002; 73:1965–1968.). Subclinical rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. .
12. Saad R, G. H. (s.f.). Clinical significance of renal allograft biopsies with "borderline changes," as defined in the Banff schema. . 1997;64(7):992-995.
13. Solez K, A. R. (1993). Normativa internacional de criterios para el diagnóstico histológico del rechazo del aloinjerto renal: la clasificación de trabajo de Banff de la patología del trasplante renal.
14. Solez K, C. R. (Transplant. 2007; 7 (3): 518-526). Informe de la reunión de Banff '05: diagnóstico diferencial de la lesión crónica del aloinjerto y eliminación de la nefropatía crónica del aloinjerto ("CAN").
15. Gloor JM, C. A. (Transplantation 2002; 73:1965–1968.). Subclinical rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. .
16. Seron D, M. F. (Kidney Int 1997; 51:310–316.). Early protocol renal allograft biopsies and graft outcome. .
17. Matoza JR, D. R. (Transplant Proc 2008; 40:2303–2306.). Impact of Banff borderline acute rejection among renal allograft recipients. .
18. Beimler J, Z. M.—t. (Clin Transplant 2009; 23 Suppl 21:19–25.). Borderline rejection after renal transplantation—to treat or not to treat. .
19. Saad R, G. H. (Transplantation 1997; 64:992–995). Clinical significance of renal allograft biopsies with 'borderline changes,' as defined in the Banff Schema. .
20. Meehan SM, S. C. (s.f.). The relationship of untreated borderline infiltrates by the Banff criteria to acute rejection in renal allograft biopsies. . *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1806–1814.
21. Wu K, B. K. (Transplantation 2014; 97:1146–1154.). The severity of acute cellular rejection 11 defined by Banff classification is associated with kidney allograft outcomes. .
22. Choi BS, S. M. (2005; 5:1354–1360). Clinical significance of an early protocol biopsy in living-donor renal transplantation: ten-year experience at a single center. . *Am J Transplant* .
23. Rush DN, H. S. (Transplantation 1994; 57:208–211.). Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. .
24. Moreso F, I. M. (Transplant. 2006; 6: 747–52.). Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. . *Am. J.* .

25. (Transplant. 2009; 9 (Suppl 3): S1–155). Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. . *Am. J.*
26. Beimler J, Z. M.-t. (2009; 23 (Suppl 21): 19–25). Borderline rejection after renal transplantation-to treat or not to treat. *Clin. Transpl.* .
27. Heilman RL, N. S. (2011;2011: 583981). Impact of acute rejection on kidney allograft outcomes in recipients on rapid steroid withdrawal. . *J Transplant.* .
28. Masin-Spasovska J, S. G. (2005;26:25–33). The evolution of untreated borderline and subclinical rejections at first month kidney allograft biopsy in comparison with histological changes at 6 months protocol biopsies. *Prilozi.* .
29. Nankivell BJ, A. N. (2019;19:1452–1463.). The clinical and pathological significance of borderline T cell-mediated rejection. *Am J Transplant.* .
30. Thierry A, T. E. (2011; 11:2153–2161). Long term impact of subclinical inflammation diagnosed by protocol biopsy one year after renal transplantation. . *Am J Transplant.* .
31. Beimler J, Z. M. (2009). Borderline rejection after renal transplantation – to treat or not to treat. . *Clin Transplant 23(21): 19-25.*
32. Masin-Spasovska J, S. G. (2005). Chronic allograft nephropathy (CAN) in early renal protocol biopsies: does treatment of borderline and subclinical acute rejections prevent development and progress.
33. G.-P. (s.f.). Reflexiones en torno al trasplante renal de niños. . *Bol Med Hosp Infant Mex 1997; 54: 609–13.*
34. Montell Hernández OA, V. T. (2013). Enfermedad renal crónica no terminal en los pacientes en edad pediátrica ingresados y seguidos en consulta de Nefrología. . *Rev Med Electron.*
35. Harambat J, K. J. (2012). Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* .
36. Alconcher L, T. M. (s.f.). Primary vesicoureteral reflux detected prenatally and congenital renal damage associated. . *Pediatr Nephrol. 2001.*
37. Song R, Y. I. (Epub 2010 Aug 27). Genetic of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol. 2011 Mar;26(3):353-64. doi: 10.1007/s00467-010-1629-4.* .
38. Wong C, W. B. (s.f.). Chronic kidney disease in children: Definition epidemiology, etiology, and course. .
39. Chadban S, e. a. (2020). Summary of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. .

40. González -Bedat M, R. D. (s.f.). El registro latinoamericano de diálisis y trasplante renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. . *Nefrol Latinoam* 2017.
41. Eun HeeKoo 1, H. 1.-J.-G. (s.f.). The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation. *Kidney ResClinPract*34(2015) .
42. Lentine KL, G. A. (2012). The implications of acute rejection for allograft survival in contemporary U.S kidney transplantation.
43. Francesc Moreso, D. H. (2012). Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression? . *Nefrologia* 2013;33(1):14-26, doi:10.3265/Nefrologia.
44. García-Carro C, D. C. (2017). Inflammation in early kidney allograft surveillance biopsies with and without associated tubulointerstitial chronic damage as a predictor of fibrosis progression and development of the novo donor specific antibodies.
45. Orandi B J, C. E. (2015). Quantifying renal allograft loss follow in gearly antibody mediated rejection. . *Am J Transplant* .
46. R., 4. C. (2011). Surveillance protocol kidney transplant biopsies: Their evolving role in clinical practice. . *Am J Transplant* .
47. Nankivell BJ, B. R. (2004). *Historia natural, factores de riesgo e impacto del rechazo subclínico en el trasplante renal* .