



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

**INCIDENCIA ACUMULADA Y DENSIDAD DE INCIDENCIA
DE RECHAZO RENAL
AGUDO EN PACIENTES CON TRASPLANTE
RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

Dr. Yolman Herbey Llanos Guevara

TUTORES:

Dr. Benjamín Romero Navarro
Dra. María de las Mercedes Luque Coggi
Dr. Horacio Márquez González



CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2023



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

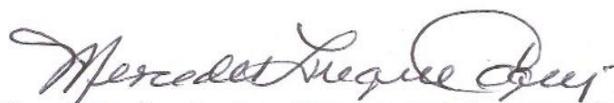
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico del Hospital Infantil de México
Federico Gómez



Dr. Benjamín Romero Navarro

Nefrólogo Pediatra

Subdirector Servicios Auxiliares de Diagnóstico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. María de las Mercedes Luque Coqui

Psicóloga Departamento de Nefrología Pediátrica Dr. Gustavo Gordillo Paniagua
del Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Horacio Márquez González

Médico Adscrito de la unidad de Apoyo a la Investigación.
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dedicatoria

A todo el pueblo mexicano, quienes, como pacientes, maestros, amigos, me han enseñado que con sacrificio y perseverancia se pueden cumplir los sueños.

INDICE

ANTECEDENTES	5
MARCO TEÓRICO.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	17
OBJETIVO GENERAL	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
MÉTODOS	18
DISEÑO.....	18
UNIVERSO, MUESTRA Y TAMAÑO DE MUESTRA	19
SELECCIÓN DE PACIENTES	19
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	19
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	20
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	20
RESULTADOS DE ESTUDIO	22
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIÓN	29
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	36

ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica (ERC) diagnosticada en la infancia es una condición que va a mantenerse, modificando la calidad de vida del paciente (1); si bien los niños representan solo una pequeña fracción de las personas que esperan un trasplante de riñón, hoy en día se les han otorgado beneficios sociales excepcionales en muchos países, mientras que en otros, a pesar de los excelentes resultados del injerto, siguen estando en desventaja y abandonados debido a problemas socioeconómicos y culturales (2)

El trasplante renal es el tratamiento óptimo para la insuficiencia renal crónica, pero esto no siempre fue así para los niños. A partir de los primeros trasplantes de riñón en la década de 1950, los niños experimentaron tasas de supervivencia del paciente y del injerto más bajas que los pacientes adultos; durante las últimas 6 décadas, una mejor comprensión del sistema inmunitario ha dirigido los estudios clínicos llevando a mejores tasas de supervivencia.

En la actualidad, problemas pediátricos únicos relacionados con el crecimiento, el desarrollo, la maduración neurocognitiva, las infecciones virales primarias y los trastornos congénitos/hereditarios se diagnostican y se manejan de manera efectiva en estos niños; una preparación refinada previa al trasplante con mejor selección y preparación de donantes así como de receptores, aunado a implementación de mejoras en las técnicas quirúrgicas, atención posoperatoria acortando periodos hospitalarios, ha contribuido a mejorar sustancialmente la calidad de vida en el paciente Pediátrico trasplantado.

Hoy en día, los resultados de los trasplantes de riñón pediátricos han mejorado notablemente y los niños más pequeños experimentan una mejor supervivencia del injerto a largo plazo. Los informes iniciales de resultados muy deficientes en niños más pequeños (3) fueron seguidos por estudios que destacaron la importancia de una preparación adecuada previa al trasplante; también hubo una creciente concientización sobre la importancia de mejorar la compatibilidad entre donantes y receptores, las ventajas de los donantes vivos relacionados y el papel fundamental

del trabajo en equipo Multidisciplinario donde se brinde una preparación y seguimiento óptimo del paciente antes, durante y después del Trasplante Renal.

No es sorprendente que la supervivencia de los pacientes haya mejorado notablemente, con una supervivencia de los pacientes pediátricos a los 3 años > 95 % en receptores de donantes vivos y fallecidos de todas las edades (4) debido a experiencia quirúrgica, una mejor preparación del receptor antes del trasplante, trasplantes de riñón adulto a receptor pediátrico, mejor inmunosupresión de inducción y de mantenimiento y mejor compatibilidad entre donante y receptor; con la consiguiente reducción de fallas técnicas y control del rechazo del injerto.

Las tasas de rechazo inicialmente tan altas como 80-90% son actualmente del 10% en la mayoría de los centros de trasplantes pediátricos (5); aunque se han alcanzado logros importantes y se anticipan aún más avances en el futuro del trasplante de riñón pediátrico, sabemos que todavía quedan muchos interrogantes y mucho por aportar desde diferentes perspectivas.

MARCO TEÓRICO

En 1954, Joseph Murray, cirujano plástico, realizó con éxito el primer trasplante de riñón a los hermanos Herrick, gemelos idénticos adultos (6); para 1959 Gordon Murray, en Toronto, llevó a cabo el primer trasplante Renal exitoso entre hermanos no gemelos. Unos años más tarde se realizó la obtención de órganos de un donante en muerte cerebral con corazón latiendo; de allí si bien algunos aspectos del trasplante de riñón fueron similares para niños y adultos, el abordaje quirúrgico varió y los desafíos en la implementación fueron grandes especialmente en la población pediátrica (7)

En el Hospital Infantil de México se realizó el primer Trasplante Renal en un niño en América Latina en 1967 (8), desde ese momento en los diferentes centros en que se realiza Trasplante Renal Pediátrico ha ido en incremento el número de Trasplantes; desde Enero del año 2009 hasta Diciembre del año 2021 se realizaron en el Hospital Infantil de México 329 Trasplantes Renales, de los cuales

178 (54%) correspondieron a Donador Cadavérico y 151 pacientes (46%) proceden de Donador Vivo Relacionado.

Toda la vida de una persona que recibe un trasplante está determinada por su condición de receptor; siempre estarán presentes conductas y comportamientos en relación con vivencias previas como baja autoestima, expectativas individuales tanto académicas como laborales, pobres habilidades sociales, situación de incertidumbre en sus condiciones futuras de salubridad. Los receptores de trasplante de riñón pediátricos se diferencian de los receptores adultos al presentar en la mayoría de los casos enfermedades renales primarias diferentes, el potencial de secuelas de desarrollo de la ERC y la necesidad de varias décadas de funcionamiento del injerto Renal, todos atravesando un período de alto riesgo de fracaso del injerto donde convergen la adolescencia y la adultez temprana, con una mayor actividad inmunológica, reducciones relacionadas con la edad en la adherencia al tratamiento (7). El conocimiento y entendimiento de los procesos por los que atraviesa el paciente a lo largo de su vida, permite a la parte asistencial adaptarse a esos desafíos, mejorando la calidad en la atención, así logrando objetivos a corto y largo plazo.

Los pacientes con Enfermedad Renal Crónica padecen una afección potencialmente fatal cuyas opciones terapéuticas actualmente disponibles se convierten en la única opción para continuar preservando la vida, las Terapias de Sustitución Renal y la realización del Trasplante Renal han presentado mejoras dramáticas en las tasas de supervivencia durante las últimas décadas, visto el Trasplante como la mejor opción teniendo en cuenta el impacto positivo en la calidad de vida, prolongadas tasas de supervivencia y menores costos para un sistema de Salud (9). Con la llegada de la adolescencia aparece el autocuidado en el paciente receptor de Trasplante Renal, es en este punto donde se hace evidente una deficiente adherencia a los cuidados en salud en este grupo de edad; proceso en relación con un desarrollo cognitivo conjunto entre la maduración del sistema límbico y la corteza prefrontal, lo que lleva al adolescente a maximizar situaciones de riesgo favoreciendo aparición de comorbilidades. (10)

Teniendo en cuenta que un trasplante renal exitoso con adecuado funcionamiento requiere uso de medicamentos inmunosupresores durante toda la vida , es allí donde intervienen diferentes factores, conociendo que la efectividad de cualquier tratamiento depende no solo de la elección de la terapia (11), también, en gran medida, de la participación activa del paciente y sus familiares , asistencia a controles programados, la adherencia a las prescripciones médicas y particularmente a la terapia inmunosupresora, crucial para prevenir complicaciones que influyan negativamente en la función del injerto y la supervivencia del paciente después del trasplante de órganos.

La disfunción del injerto renal sigue siendo común después del Trasplante Renal, puede deberse principalmente a rechazo agudo, rechazo crónico, toxicidad por Inhibidores de Calcineurina, infecciones y en algunos casos a recurrencia de la enfermedad de base (12); es una condición que puede implicar la necesidad de reiniciar Terapias de Sustitución Renal, con incremento de morbimortalidad, mayor gasto económico, así como disminución de la calidad de vida. En los Estados Unidos y Europa solo el 48% de los pacientes se reinscriben para un nuevo trasplante, y de ellos el 61% ya están sensibilizados con anticuerpos HLA; la mayoría restante de los pacientes no se reinscriben y siguen dependiendo de la diálisis hasta la muerte (13), teniendo en cuenta que la repetición del trasplante se ve asociada con mayor riesgo de sensibilización , mayor tiempo de espera para repetir el trasplante, mayor riesgo de rechazo mediado por anticuerpos en pacientes previamente sensibilizados y otras complicaciones inherentes con la realización del nuevo procedimiento.

Dentro de las razones para presentar el fallo del injerto, el rechazo agudo destaca debido a que disminuye la sobrevida del injerto, convirtiéndose en una de las complicaciones más temidas; con una incidencia global del 5 % al 10 %, aunque se pueden presentar cifras más elevadas, en torno al 35 % en pacientes con alto riesgo inmunológico (14); documentado como la causa más importante de pérdida del injerto en los pacientes receptores de Trasplante, se presenta entre el 10 al 30% de los pacientes dentro del primer año postrasplante.(15); su diagnóstico requiere

un contexto clínico variado, con alta sospecha clínica así como confirmación histológica.

La identificación de múltiples factores relacionados con la génesis del rechazo renal y su papel tanto en la función como en la Supervivencia del Injerto Renal es fundamental como parte del enfoque terapéutico; dentro de ellos aparecen de manera preponderante características tanto del donante como del receptor, la edad, el género, la raza, así como la compatibilidad inmunológica; también se evidencian parámetros relacionados con procedimientos quirúrgicos como los tiempos de isquemia fría , isquemia caliente, donde tiempos prolongados generan lesiones por isquemia- reperfusión, con la secundaria producción de radicales libres de oxígeno, metabolismo anaerobio, necrosis tubular aguda, condicionando función retardada del injerto Renal como factor predisponente a la presentación de Rechazo Renal. La identificación oportuna de estos factores de riesgo permitirá reducir el riesgo de rechazo del aloinjerto, promoviendo así su supervivencia. (16) ; aunque los Biomarcadores a la fecha no se realizan de manera rutinaria; teniendo en cuenta que a pesar de seguir un cumplimiento óptimo y preciso de la Terapia Inmunosupresora, los trasplantes Renales presentan episodios de Rechazo Agudo potencialmente prevenibles; la implementación de nuevos biomarcadores en análisis bioquímicos y moleculares realizados en muestras de sangre y orina, pueden arrojar diferentes alternativas para la prevención, el seguimiento y el tratamiento del rechazo (17) , donde además de tener en cuenta niveles de creatinina con una elevación de sus niveles basales, hoy considerado marcador poco sensible y específico; requiere dentro del abordaje la búsqueda de una probable etiología, donde se monitoricen niveles de fármacos inmunosupresores , se valore el estado de la volemia, se evalúen comorbilidades; y donde según hallazgos se puede requerir la necesidad de realización de biopsia Renal en búsqueda de un tratamiento oportuno que mejore el pronóstico (18). La edad del donante es un mejor predictor del resultado de Trasplante Renal que el género, los injertos de donantes mayores tienen un mayor riesgo de complicaciones posteriores al trasplante, así como Rechazo Agudo, retraso en la función del injerto y Pérdida del injerto Renal.

A pesar de la implementación de protocolos rigurosos en la realización de un Trasplante Renal y aunque el avance de las Terapias Farmacológicas ha permitido progresos importantes en el control de factores desencadenantes de Rechazo Renal; la obtención de órganos de donantes cadavéricos ha imposibilitado intervenir en el manejo de exposiciones de índole inmunológico, tiempos de isquemia, factores anatómicos; que sin lugar a dudas interaccionan de manera directa en la génesis del Rechazo Renal, pero que se convierte en un factor fundamental debido a la prioritaria necesidad de obtener órganos para cubrir las demandas. (19)

En pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, la mala adherencia a las prescripciones médicas y a un estilo de vida inadecuado es una conducta habitual, se necesitan intervenciones psicoeducativas para pacientes trasplantados y sus familias que permitan mejorar la adherencia y el cumplimiento de los regímenes médicos.

Desde el enfoque Psicosocial, visto como una forma de prevenir el Rechazo del Injerto, la evaluación previa y el manejo posterior al Trasplante de los receptores ocupa un espacio preponderal en el paciente pediátrico, teniendo en cuenta consideraciones especiales para obtener resultados óptimos (20) ; la necesidad de cumplir enfoques terapéuticos estrictos incrementa una adecuada valoración de los candidatos a Trasplante, el reconocimiento y tratamiento previo de trastornos mentales (21), valorar el uso de sustancias Psicoactivas o alcohol, propender por una transición exitosa desde la adolescencia a la adultez inculcando conductas de autocuidado y responsabilidad, donde se aporten estrategias prácticas , hace parte de esa valoración complementaria en pacientes candidatos a Trasplante Renal.

La investigación de la presencia de factores modificables junto con la falta de adherencia se convierte en una prioridad, permite identificar a tiempo barreras potencialmente modificables para la adherencia cuando los pacientes están aún en lista de candidatos a receptores de trasplantes de órgano, de esta manera se maximiza el cumplimiento de objetivos terapéuticos; lo que se traduciría en aumento de tasas de supervivencia tanto de los pacientes como del Injerto (22)

Según Morales y cols. (23) la adherencia al tratamiento está influenciada por varios factores relacionados con el estilo de vida de los pacientes, las características sociodemográficas, económicas, psicosociales y con el propio régimen de tratamiento. Estos factores pueden actuar como barreras o facilitadores y constituyen los principales predictores de la adherencia a la medicación; teniendo en cuenta que los receptores de trasplante Renal continúan viviendo bajo una condición crónica, la atención integral y multidisciplinaria del paciente debe incluir instrumentos que nos permitan valorar la autonomía del paciente, implementar estrategias individuales de afrontamiento, así como inculcar estilos de vida que permitan que el paciente se involucre en su cuidado, cumpliendo las recomendaciones de atención médica para el autocuidado, minimizando los riesgos de pérdida del trasplante así como la aparición de futuras condiciones comórbidas.

Factores tanto biológicos como psicológicos juegan un papel relevante en la terapia para el niño trasplantado; en esta edad los cambios en el desarrollo dejan al menor en un riesgo aún mayor de falta de cumplimiento y malos resultados comparado con otros grupos etarios, es allí donde se precisan formular intervenciones terapéuticas que mejoren la adherencia y los resultados de los pacientes (24); se han evidenciado algunos factores como la autopercepción de la apariencia física, la toma frecuente de medicamentos y sus efectos secundarios, asistencia a citas clínicas periódicas, realizarse extracciones de sangre frecuentes, enfrentar hospitalizaciones y/o procedimientos quirúrgicos, faltar a la escuela, menos tiempo y oportunidades de socialización, sentirse mal parte o la mayor parte del tiempo, son condiciones que en la vida joven intervienen en el campo emocional y psicológico después del trasplante, modificando eventos de vida posteriores al trasplante (25).

Si bien los Factores Psicosociales son causa relevante para rechazo de Candidatos a Receptor de Trasplante Renal, no constituyen un motivo frecuente de Rechazo, se ha documentado que factores como Ideación Suicida, Trastornos de Personalidad, Enfermedades Psiquiátricas, uso de sustancias psicoactivas , apoyo parental limitado (26) interfieren en un adecuado funcionamiento del injerto así

como en la génesis de algunos episodios de Rechazo (27), generando afectación del individuo en su entorno físico, emocional, escolar y social de una manera similar a los niños diagnosticados con otro tipo de enfermedades crónicas, donde notamos que a pesar de corregir la enfermedad en su fase aguda, el niño trasplantado se encuentra en el inicio de una afección médica crónica que debe ser manejada de manera interdisciplinaria. (28)

La valoración psicosocial previa al trasplante de órganos evalúa el riesgo y la preparación del paciente para la realización del procedimiento; los conceptos psicosociales previos al trasplante son valiosos para predecir comportamientos de alto riesgo posteriores al trasplante; Christina Nguyen y cols. concluyen en su estudio que pacientes de alto riesgo que recibieron atención psicosocial continua tuvieron menores tasas de rechazo en el postrasplante temprano (29)

Los pacientes que reciben un protocolo de apoyo psicológico antes del trasplante y durante el seguimiento postrasplante, presentan una mejor adherencia al tratamiento con modificaciones relacionadas con los aspectos físicos, emocionales y psicológicos (30), valorando expectativas del receptor, niveles de comprensión de su estado de salud, examen cognitivo, examen de salud mental, apoyo social, funcionamiento familiar; de esta manera en la preparación psicosocial para el trasplante renal pediátrico es útil identificar pacientes de alto riesgo que requieren un control posterior al trasplante más frecuente por parte del equipo médico, incluidos análisis de laboratorio mensuales, visitas de trabajadores sociales, citas de Psiquiatría/Psicología, mostrándonos que el trasplante renal requiere una atención significativa a los factores psicosociales para obtener resultados clínicos exitosos (31,32)

Aunque se ha prestado mucha atención a los factores de riesgo involucrados en los resultados de salud mental en pacientes con trasplante renal, no es menos importante, identificar y respaldar los factores que promueven la resiliencia y las intervenciones para reforzar los resultados positivos, desarrollando fortalezas y habilidades para superar el impacto negativo de las adversidades, riesgos y vulnerabilidades causadas por problemas de salud, necesidad de intervenciones

que motiven la vinculación activa de los padres en ese proceso y promuevan habilidades apropiadas para el desarrollo de los pacientes (33)

Rechazo Renal

La tipificación de Antígeno Leucocitario Humano identifica 6 moléculas del complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) o HLA (-A, -B y -DR) del donante y el receptor (34), las moléculas HLA de clase I (HLA-A, HLA-B o HLA-C) se encuentran en casi todas las células nucleadas del cuerpo, los linfocitos de los ganglios linfáticos, la sangre o el bazo se pueden usar para la tipificación de tejidos. Las moléculas HLA de clase II (HLA-DR HLA-DQ HLA-DP) están presentes en los linfocitos (específicamente los linfocitos B), las Células Presentadoras de Antígenos y las células microvasculares endoteliales.

La exposición a un Antígeno Leucocitario Humano extraño, la sensibilización del HLA del receptor al donante y su relación directa con el incremento del riesgo de Rechazo del Injerto Renal desencadenan un estímulo a la proliferación linfocitaria y anticuerpos contra el tejido Trasplantado; con la Tipificación del HLA previo al trasplante Renal, realizando la medición de niveles séricos de anticuerpos anti-HLA del donante en los receptores, logramos predecir los posibles riesgos inmunológicos, y controlamos en cierto grado el riesgo de Rechazo de causa inmunológica; mecanismo de vital importancia a tener en cuenta en la determinación de la asignación de órganos de donantes fallecidos. (35)

Las respuestas inmunitarias celulares y humorales son importantes en el rechazo del injerto Renal; el equilibrio entre citocinas como mediadores de actividad de las células B y T, así como células T-helper (Th1, Th2, Th17) reguladas como requisito previo indispensable en la prevención del rechazo agudo son factores relevantes en la génesis del rechazo. Las células B producen principalmente DSA que causan rechazo humoral crónico. La diferenciación de las células B está mediada por la interleucina (IL)-7, mientras que la IL-4, IL-5, IL-6, IL-21 y el interferón gamma (IFN γ), producidos por las células Th, activan las células B, producen IL-10 e IL-17, reduciendo la activación de las células T y así controlando la respuesta inmunitaria.

Posterior a la realización del Trasplante Renal, se induce una respuesta inmunológica en el receptor del injerto Renal, donde se activan mecanismos inflamatorios, migración celular, expresión de moléculas de adhesión, con activación de citocinas. Posterior a la migración Leucocitaria, con el reconocimiento de antígenos no propios, se activan mecanismos de citotoxicidad, lo que conlleva a destrucción celular por parte de los linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos B como células presentadoras de Antígenos, al reconocer el HLA del donador desencadenan la producción de anticuerpos, junto con Factor de Necrosis Tumoral Alfa, Interferon Gamma, activación de macrófagos, compromiso endotelial, instauración del Rechazo Humoral, culminando con adherencia de los leucocitos al glomérulo y a los capilares peritubulares dilatados, activación de complemento con C5b generando lisis y necrosis endotelial, trombosis, hemorragia y necrosis vascular. (36)

El Rechazo Mediado por Anticuerpos (AMR) es un diagnóstico clinicopatológico que se describió formalmente por primera vez en 1997 y que ha ido evolucionando continuamente con la utilidad del diagnóstico molecular, contribuye significativamente a la pérdida del injerto en los receptores de trasplante renal, representando un espectro patológico que a menudo coexiste con el rechazo mediado por células T; y en otras circunstancias generando un compromiso crónico caracterizado por glomerulopatía del trasplante, donde la respuesta a la terapia farmacológica actual no es óptima. (37)

En las características más destacadas se presenta la evidencia histológica de la lesión del injerto a través de compromiso microvascular, lesión tubular aguda en ausencia de cualquier otra causa aparente; evidencia histológica de interacciones anticuerpo-endoteliales y la presencia de Anticuerpos Donador Específico (DSA) circulante, teniendo como principal manifestación histológica la glomerulitis (g) y capilaritis peritubular (ptc).

El AMR puede presentarse con diferentes fenotipos clínicos, desde una disfunción abrupta del aloinjerto en una etapa temprana después del trasplante hasta tener un inicio insidioso o subclínico y presentarse más tarde después del trasplante. El

anticuerpo anti-HLA también puede estar presente antes del trasplante o desarrollarse después del trasplante, los posibles mecanismos inmunológicos guían las decisiones terapéuticas en el momento de la presentación. (38)

Después del trasplante renal, se dá inicio al uso de medicamentos inmunosupresores, controlando tempranamente la aparición de Rechazo del injerto. El uso de inmunosupresores y su papel como estrategia terapéutica que evite la presentación de eventos de Rechazo Renal, ha mostrado resultados contundentes en los últimos años; su papel como agentes de inducción con el uso de Anticuerpos Policlonales y antagonistas de los receptores de Interleucina 2, la terapia de mantenimiento con medicamentos inhibidores de Calcineurina, inhibidores de m-tor, agentes Antiproliferativos y corticosteroides; buscando un equilibrio entre el riesgo de complicaciones virales graves e infecciones bacterianas en relación a alteración de la respuesta inmunitaria celular principalmente con el compromiso de agentes como citomegalovirus, poliomavirus, virus Epstein Barr; la aparición de efectos secundarios tales como alteraciones metabólicas, dislipidemia, Hipertensión Arterial, Nefrotoxicidad y una deficiente inmunosupresión que evite la aparición del Rechazo (39); por lo tanto, es crucial lograr el equilibrio entre la inmunosupresión excesiva y la Inmunosupresión deficiente logrando una exposición adecuada a los fármacos inmunosupresores. (40)

La Biopsia Renal es el procedimiento diagnóstico cuando se presenta disfunción del Injerto Renal, definido como una elevación de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/ dl; la realización de este procedimiento brinda datos para el diagnóstico, severidad, actividad y grado de cronicidad guiando un enfoque terapéutico.

La Clasificación de BANFF permite clasificar los hallazgos histopatológicos en la Biopsia Renal, los resultados son descritos desde Categoría 1 donde encontramos una Biopsia Normal, pasando por Categoría 2 con Rechazo mediado por Anticuerpos, Categoría 3 Rechazo Limítrofe, Categoría 4 Rechazo mediado por células T, Categoría 5 Nefropatía asociada a Poliomavirus y Categoría 6 Otros Cambios. (41) En el rechazo Renal se reconocen 2 categorías histológicas: el Rechazo mediado por células, caracterizado por infiltración fundamentalmente de

macrófagos y linfocitos en el túbulo-intersticio y el Rechazo mediado por anticuerpos, donde se requieren 3 pilares en forma concomitante: lesiones histológicas, evidencia de interacción anticuerpos-endotelio y la presencia de anticuerpos donador específico; agregando el término Rechazo Mixto cuando coexisten ambos tipos de Rechazo en el reporte de la Biopsia.

De acuerdo con las características inmunológicas e histopatológicas y el tiempo de presentación el Rechazo Renal se Clasifica en Hiperagudo aquel que ocurre minutos después del Trasplante relacionado con anticuerpos preformados o por incompatibilidad Sanguínea; el Rechazo Agudo que puede ser mediado por células o anticuerpos y se puede presentar dentro de semanas o meses posteriores al Trasplante; el Rechazo Crónico que generalmente se presenta después de meses del Trasplante y puede ser mediado por vía celular o por anticuerpos y el Rechazo Mixto donde interviene Rechazo Celular y Humoral. (42)

El rechazo agudo mediado por células T ocurre aproximadamente en un 15 % de los receptores de trasplante de riñón en los primeros 5 años posteriores a la realización del trasplante; factores como la inmunosupresión, incluidos los pulsos de corticosteroides, la terapia de Mantenimiento con agentes que combinan si mecanismo de acción, antiproliferativos, inhibidores de la Calcineurina, son la piedra angular en el tratamiento de mantenimiento, requiere un nivel adecuado de inmunosupresión para controlar la respuesta inmunitaria al aloinjerto, teniendo presente que su uso conlleva toxicidad significativa, con el eventual incremento de procesos infecciosos, nefrotoxicidad y malignidad. (43)

El tratamiento del rechazo celular actualmente es basado en el uso de corticoides y/o Timoglobulina; mientras que el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos se basa en la remoción de anticuerpos circulantes junto con el uso de esquemas complementarios que pueden implicar el uso de esteroides, gammaglobulina polivalente humana, bortezomib, rituximab o eculizumab tratando de controlar su producción, así como bloquear la activación del Complemento.

La mayoría de los estudios disponibles sobre el tratamiento de la RAM son pequeños y heterogéneos, lo que dificulta sacar conclusiones significativas sobre los efectos del tratamiento; así se describe el uso de una combinación variable de intervenciones como la plasmaféresis , diferentes dosis de inmunoglobulinas intravenosas , pulsos de esteroides, junto con uso de anticuerpos; llevando a diversidad de conclusiones en los estudios de tratamiento, lo que impide realizar comparaciones estadísticamente válidas. (44)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce la Incidencia acumulada de Rechazo Renal Agudo en pacientes Pediátricos con Trasplante Renal en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la Incidencia acumulada y Densidad de Incidencia de rechazo renal agudo en pacientes con Trasplante renal de 1 a 19 años de edad en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo comprendido entre enero del 2010 y diciembre del 2019?

JUSTIFICACIÓN

La identificación de eventos de rechazo renal nos permitirá plantear y ampliar estrategias preventivas en pacientes con rechazo renal agudo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la Incidencia Acumulada y Densidad de Incidencia de Rechazo renal agudo diagnosticado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en pacientes Pediátricos entre 1 y 19 años de edad en el periodo comprendido entre enero del 2010 y diciembre del 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir características clínicas y hallazgos histopatológicos de pacientes con rechazo renal agudo.
- Identificar la Incidencia Acumulada y la Densidad de Incidencia de rechazo del injerto renal.
- Determinar el promedio del periodo de tiempo transcurrido entre la realización del trasplante renal hasta la presentación del rechazo del Injerto Renal.
- Clasificar los pacientes con rechazo renal agudo en base al tipo de rechazo, causa de la enfermedad renal crónica y tipo de trasplante renal.

MÉTODOS

Se realizó una revisión de expedientes clínicos y electrónicos correspondientes a pacientes operados de trasplante renal en el Hospital Infantil de México Federico Gómez quienes presentaron rechazo renal agudo documentado por reporte de biopsia renal entre enero 2010 y diciembre 2019, se registraron características poblacionales como edad, género y procedencia, datos relacionados con el trasplante renal (Tipo de donador, fecha de trasplante y fecha de rechazo del injerto), así como hallazgos histopatológicos según reporte de la biopsia Renal.

DISEÑO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo; en el que se revisaron expedientes de pacientes que recibieron trasplante renal y presentaron rechazo renal agudo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre el periodo comprendido entre enero 2010 y diciembre 2019.

UNIVERSO, MUESTRA Y TAMAÑO DE MUESTRA

UNIVERSO

Pacientes pediátricos hombres y mujeres menores de 19 años con trasplante renal realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

MUESTRA

Pacientes pediátricos menores de 19 años con trasplante renal realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y que presentaron rechazo renal agudo en el periodo de tiempo comprendido entre enero del 2010 y diciembre del 2019.

SELECCIÓN DE PACIENTES

Todos los pacientes pediátricos entre 1 y 19 años trasplantados renales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y que presentaron rechazo renal agudo entre el periodo comprendido entre enero 2010 y diciembre 2019.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes trasplantados renales en el Hospital Infantil de México que presentaron rechazo renal agudo entre enero 2010 y diciembre 2019.

Pacientes menores de 19 años al momento del trasplante renal.

Pacientes que cuentan con el expediente completo para realizar la búsqueda de información correspondiente.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes trasplantados renales entre enero 2010 y diciembre 2019 que presentaron diagnóstico de rechazo renal que no recibieron seguimiento por el servicio de Nefrología.

Pacientes que no cuentan con expediente clínico donde se puedan extraer los datos necesarios para la realización del estudio.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Considerando que es un estudio descriptivo, el análisis se realiza por medio de datos porcentuales, medidas de tendencia central y frecuencias.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

GENERO	
Definición conceptual	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres
Definición operacional	Se registrara el género de la persona
Escala de medición	Cualitativa nominal
Indicador	Femenino, masculino
EDAD AL TRASPLANTE	
Definición conceptual	Tiempo de vida al momento del trasplante
Definición operacional	Se registrara la edad en años al momento del trasplante
Escala de medición	Cuantitativa discreta
Indicador	Años

TIEMPO DE TRASPLANTE	
Definición conceptual	Intervalo de tiempo transcurrido desde la fecha del trasplante hasta el momento del Rechazo del Injerto.
Definición operacional	Se registraran los meses transcurridos desde el trasplante hasta la fecha del Rechazo
Escala de medición	Cuantitativa discreta
Indicador	Meses
ETIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	
Definición conceptual	Causa que condicionó la enfermedad renal crónica
Definición operacional	Se registrara la etiología
Escala de medición	Cualitativa nominal
Indicador	CAKUT (Malformación congénita de riñón y vías urinarias, por sus siglas en ingles), Glomerulopatía, indeterminada, otras
TIPO DE TRASPLANTE	
Definición conceptual	Características de la Actividad neurológica del Donador al momento de la donación. Muerte encefálica para el caso de Donador cadavérico.
Definición operacional	Se registrara respecto a origen de injerto donador vivo o cadavérico
Escala de medición	Cualitativa nominal
Indicador	Vivo, Cadavérico.
TIPO DE RECHAZO INMUNOLÓGICO	
Definición conceptual	Respuesta del organismo al órgano Trasplantado a través del sistema Inmunitario documentada por criterios histopatológicos en Biopsia Renal Percutánea.
Definición operacional	Se registrará con respecto al Reporte Patológico.
Escala de medición	Cualitativa Nominal.
Indicador	Humoral, Celular, Mixto.

Tabla 1. Descripción de variables

RESULTADOS DE ESTUDIO

ITEM	NUMERO DE BIOPSIAS
1	2
2	2
3	2
4	2
5	2
6	2
7	2
8	2
9	2
10	2
11	2
12	2
13	2
14	2
15	2
16	2
17	2
18	2
19	2
20	2
21	2
22	2
23	2
24	3
25	3
26	3
27	3
28	3
29	3
30	3
31	4
32	5

33	5
TOTAL	81

Tabla 2. Pacientes con Rechazo Renal Múltiple.

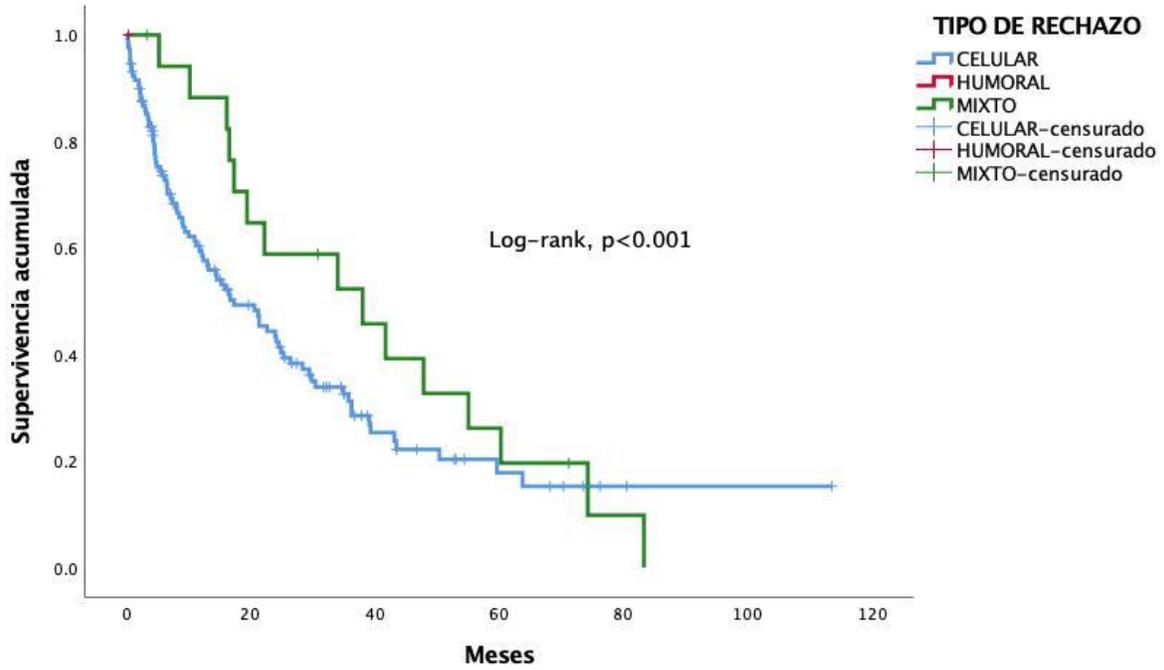


Fig.1 Probabilidad de Rechazo Renal según el Tipo Histológico.

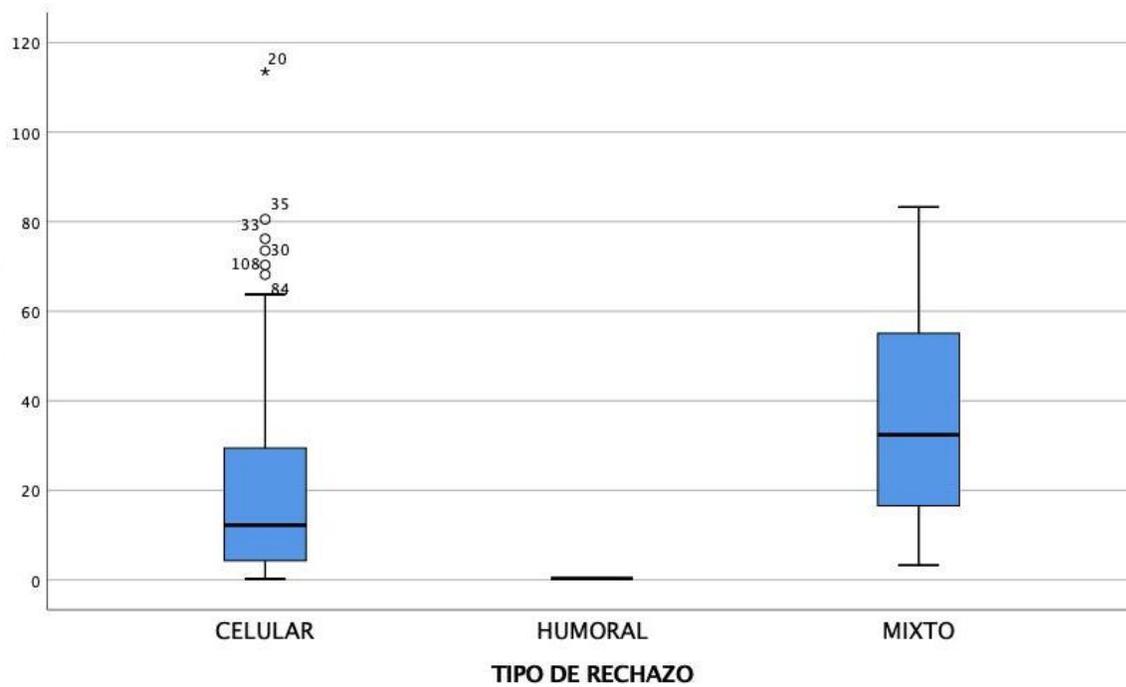


Fig.2 Mediana de presentación del Rechazo según el Tipo Histológico

MESES

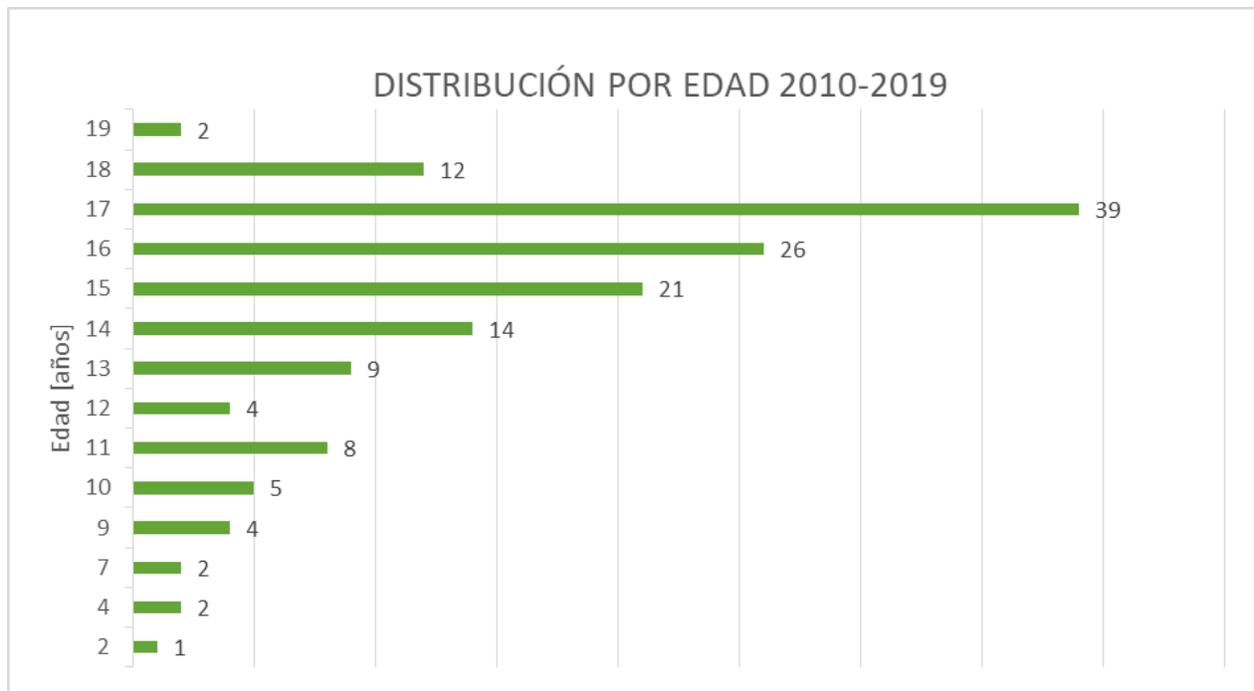


Fig.3 Distribución de población por edad

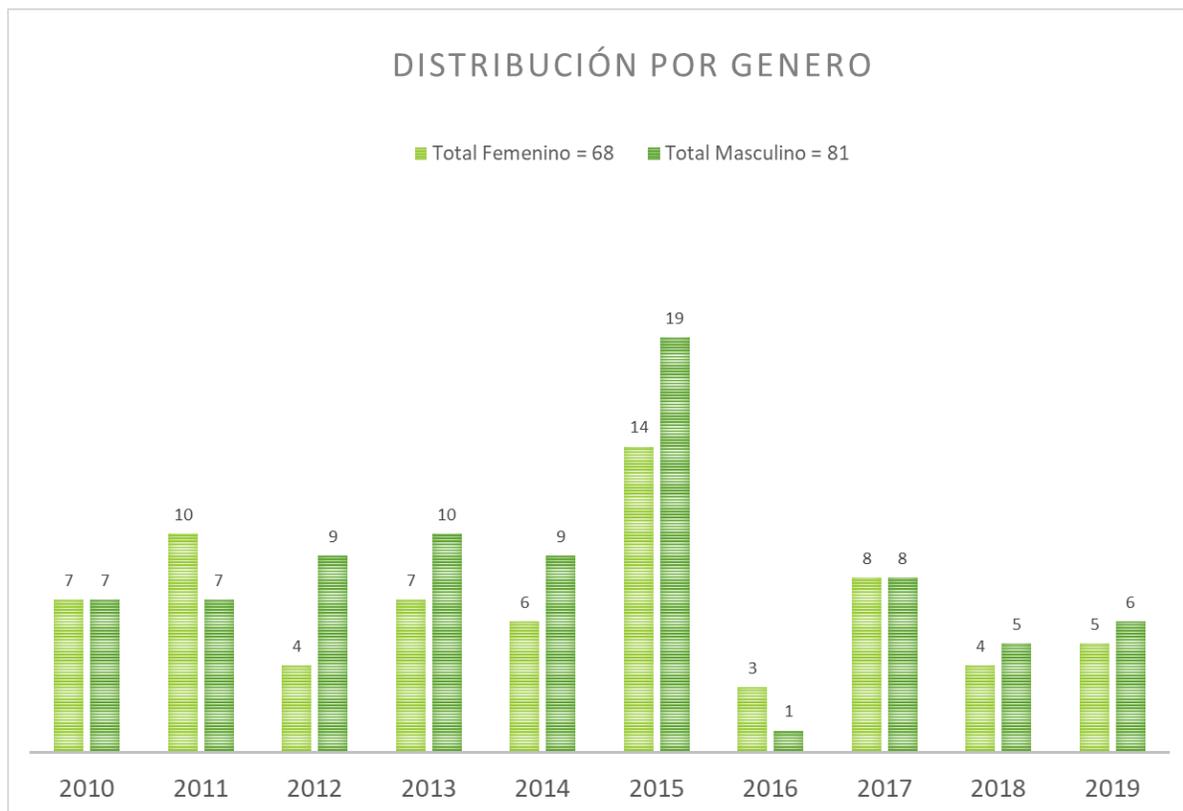


Fig.4 Distribución de población por género



Fig.5 Eventos de rechazo, según tipo de donador.



Fig.6 Total rechazos por año.

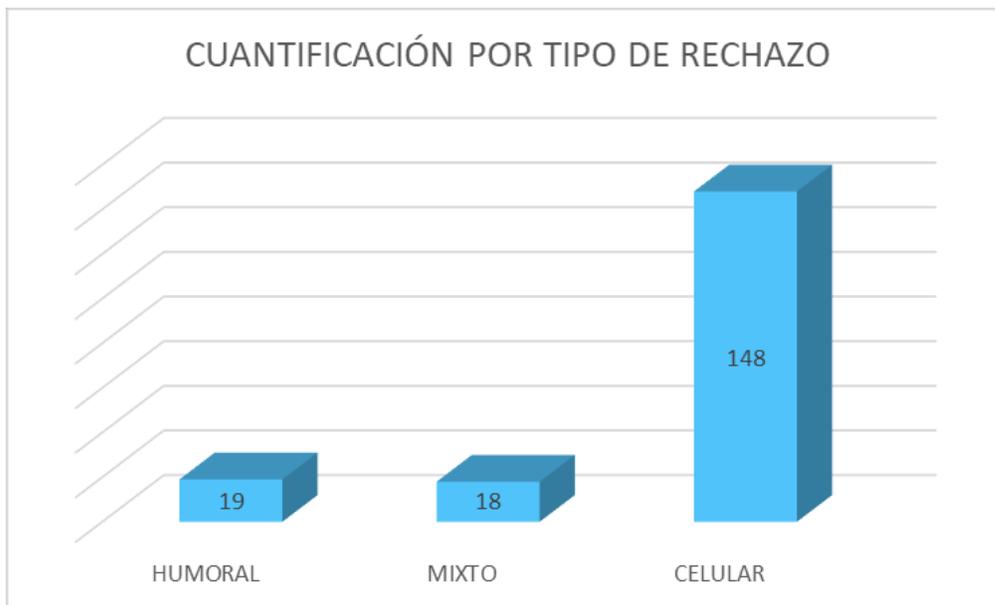


Fig.7 Tipo de Rechazo

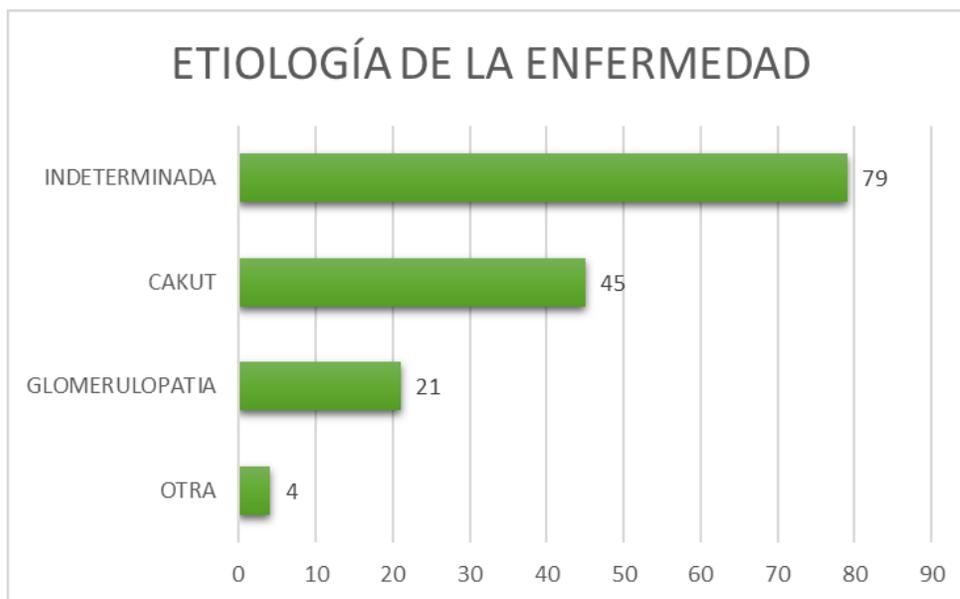


Fig.8 Etiología de la Enfermedad.

CAKUT (Anomalias congénitas del Riñón y del Tracto Urinario)

OTRA (Tumor de Wilms; Oxalosis)

DISCUSIÓN

Se incluyeron un total de 181 Informes de patología reportando rechazo renal agudo entre el periodo comprendido entre enero del 2010 y diciembre del 2019 , de estos fueron excluidos 32 informes debido a que no contaban con el expediente clínico completo lo que impedía una recolección completa de datos; los 149 informes restantes corresponden a 23 pacientes que se realizaron 2 biopsias renales, 7 pacientes 3 biopsias renales, 1 paciente 4 biopsias renales , 2 pacientes requirieron realización de 5 biopsias renales, los 116 restantes se les realizó el procedimiento en 1 sola oportunidad ; los pacientes se encontraron en un rango de edad entre los 2 y los 19 años (media 14.8 años), 54 % correspondiente a género masculino y 46 % correspondiente a género Femenino; el 68 % correspondieron a trasplantes provenientes de donador cadavérico mientras que un 32 % corresponden a donador vivo relacionado; en el año 2015 fue el periodo donde se presentaron más rechazos con un total de 33 reportes, en contraste con el año 2016 donde solamente se documentaron 4 episodios de rechazo renal agudo; en un 87 % el rechazo fue Celular, 1 % corresponde a rechazo Humoral y en 12 % correspondiente a rechazo Mixto; la etiología Indeterminada (53 %) y las Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (30 %) fueron las principales causas de enfermedad renal.

El tiempo medio transcurrido entre el trasplante renal y el rechazo renal fue de 21,4 meses.

La probabilidad de estar libre de Rechazo Renal de Tipo Celular el del 17 % a los 60 meses del Trasplante Renal; mientras que la Probabilidad de estar libre de Rechazo Mixto a los 60 meses es del 20 %.

La mediana de tiempo en la cual se presenta el Rechazo Renal de tipo Celular es de 16 meses y de 34 meses es la mediana de tiempo de presentación de un Rechazo Mixto.

La tasa de Incidencia es mucho más frecuente en Rechazo Renal de tipo celular, con una incidencia acumulada de 4 rechazos por cada 100 meses / paciente, mientras que para el Rechazo Mixto tenemos una incidencia acumulada de 5.6 rechazos por cada 1000 meses/ paciente, seguido por el Rechazo Humoral con una incidencia acumulada de 0.3 rechazos por cada 1000 meses/ paciente.

La adolescencia se muestra como un factor de riesgo para la presentación de rechazo renal agudo, presentando el mayor número de casos entre los 14 y los 17 años de vida.

El trasplante renal de donador cadavérico estuvo en relación con el 68 % de los casos de rechazo renal agudo; lo que nos muestra la importancia de la implementación y cumplimiento de estrictos protocolos de trasplante previo a la realización del procedimiento; de esta forma interviniendo activamente en la selección del donante como del receptor donde se minimicen los riesgos de presentar rechazo del injerto renal.

Existe homogeneidad con respecto a los criterios para la realización de biopsias renales, así como en el tratamiento del rechazo del Injerto renal según el reporte de la biopsia y la monitorización de la respuesta; el tratamiento instaurado en rechazo celular se basa en bolos de Metilprednisolona, mientras que en el caso de Rechazo Humoral fue basado en Plasmaféresis, Inmunoglobulina intravenosa y Rituximab; en ambos casos valorando respuesta clínica y niveles séricos de creatinina.

CONCLUSIÓN

Podemos inferir que existen diferentes mecanismos de intervención que aunados a estrategias terapéuticas farmacológicas inciden de manera directa en la sobrevida del injerto.

El personal asistencial debe propender por favorecer una red de apoyo que nos permita asegurar un seguimiento permanente no solo en aspectos meramente clínicos, lo que nos obliga a replantear estrategias de vigilancia más agresivas; especialmente en aquellos grupos etarios donde mayoritariamente se presentan complicaciones; evitando el abandono injustificado de tratamientos, garantizando intervenciones oportunas que minimizan el riesgo de presentar rechazo renal.

Quisiera concluir afirmando que el campo del Trasplante Renal Pediátrico continua en evolución, mostrando al mundo resultados que en otras circunstancias fueron no imaginables; en países en vías de desarrollo aún tenemos camino por recorrer, es nuestro compromiso continuar brindando atención oportuna y de calidad, donde se garantice el cierre de brechas de inequidad a aquellos niños que crecen en entornos sociales menos favorecidos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	AÑO	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Elaboración del protocolo	2021												
	2022												
Captura de datos	2022												
Análisis de datos	2022												
Presentación de resultados	2022												

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nerini E, Bruno F, Citterio F, Schena FP. Nonadherence to immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: can technology help? *J Nephrol*. 2016 Oct;29(5):627-36. doi: 10.1007/s40620-016-0273-x. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26885659
2. Sibal A, Malhotra S, Guru FR, et al. Experiencia de 100 trasplantes de órganos sólidos durante un período de cinco años desde el primer programa exitoso de trasplante pediátrico de múltiples órganos en la India. *Trasplante Pediatr* 2014; 18 :740–5
3. Moel DI, Butt KM. Trasplante renal en niños menores de 2 años. *J Pediatr* 1981; 99 :535–9
4. Ensayos renales pediátricos y estudios cooperativos de América del Norte (NAPRTCS). Informe anual de trasplantes 2014
5. L. Amrouche, O. Aubert, C. Suberbielle, M. Rabant, J-P.D. Van Huyen, F. Martinez, *et al.* Long-term outcomes of kidney transplantation in patients with high levels of preformed DSA: The Necker high-risk transplant program. *Transplantation [Internet].*, 101 (2017)
6. Manuel de Jesús Castillo-Montes,* Gustavo Martínez-Mier† Joseph E. Murray. La cirugía plástica, trasplante renal y Premio Nobel. *Revista Mexicana de Trasplantes*. Volumen 3 Número 1 pp 26-31
7. LaRosa C, Glah C, Baluarte HJ, Meyers KE. Solid-organ transplantation in childhood: transitioning to adult health care. *Pediatrics*. 2011 Apr;127(4):742-53. doi: 10.1542/peds.2010-1232. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21382946

8. Gordillo–Paniagua G, Garcia AL, Reyes JJJ. Alotrasplante renal a una niña con glomerulonefritis rápidamente progresiva. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1968; 40: 57–64. Primer trasplante renal en pediatría
9. Nerini E, Bruno F, Citterio F, Schena FP. Nonadherence to immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: can technology help? *J Nephrol*. 2016 Oct;29(5):627-36. doi: 10.1007/s40620-016-0273-x. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26885659
10. Reina VF , farley f : Riesgo y racionalidad en la toma de decisiones de los adolescentes: implicaciones para la teoría, la práctica y las políticas públicas . *Psychol Sci Public Interest* 7 : 1 - 44 , 2006
11. Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, Senzolo M, Borella V, Rupolo G, Cillo U, Rigotti P, Feltrin G, Loy M, Martin A, Sturniolo GC, Burra P. Nonadherent behaviors after solid organ transplantation. *Transplant Proc*. 2011 Jan-Feb;43(1):318-23. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.09.103. PMID: 21335213.
12. Kazi JI, & Mubarak M. Hallazgos de biopsia en la disfunción del aloinjerto renal en un programa de trasplante renal relacionado con personas vivas. *J Transplant Technol Res*. 2012; 2:108
13. Rose C, Schaeffner E, Frei U, et al. Toda una vida de función de aloinjerto con riñones de donantes mayores. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(10):2483–2493
14. L. Amrouche, O. Aubert, C. Suberbielle, M. Rabant, J-P.D. Van Huyen, F. Martinez, et al. Long-term outcomes of kidney transplantation in patients with high levels of preformed DSA: The Necker high-risk transplant program. *Transplantation* [Internet]., 101 (2017), pp. 2440-8

15. Rush DN, Nickerson P, Gough J, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2129–34
16. Oweira, H.; Ramuz, A.; Ghamarnejad, O.; Khajeh, E.; Ali-Hasan-Al-Saegh, S.; Nikbakhsh, R.; Reißfelder, C.; Rahbari, N.; Mehrabi, A.; Sadeghi, M. Factores de riesgo de rechazo en receptores de trasplante renal: una revisión narrativa. *J. Clin. Medicina*. 2022
17. Guzzi, F.; Cirillo, L.; Buti, E.; Becherucci, F.; Errichiello, C.; Roperto, RM; Cazador, JP; Romagnani, P. Biomarcadores urinarios para el diagnóstico y la predicción del rechazo agudo del injerto renal: una revisión sistemática. *En t. J. Mol. ciencia* 2020.
18. J.E. Cooper, A.C. Wiseman. Acute kidney injury in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet], 22 (2013), pp. 698-703
19. Akoh, JA; Mathuram Thiyagarajan, U. Trasplante renal de donantes vivos ancianos. *J. Trasplante*. 2013
20. Surman OS, Cosimi AB, DiMartini A. Psychiatric care of patients undergoing organ transplantation. *Transplantation*. 2009 Jun 27;87(12):1753-61. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a754d4. PMID: 19543050
21. Greenhouse JB. Depression and Anxiety as Risk Factors for Morbidity and Mortality After Organ Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2015 May;100(5):988-1003. doi: 10.1097/TP.0000000000000901. PMID: 26492128; PMCID: PMC4840103
22. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, Majernikova M, Roland R, Groothoff JW, van Dijk JP. Adherence in patients in the first year after kidney transplantation and its impact on graft loss and mortality: a cross-sectional and prospective study.

J Adv Nurs. 2014 Dec;70(12):2871-83. doi: 10.1111/jan.12447. Epub 2014 May 22. PMID: 24853863

23. De Pasquale C, Veroux M, Indelicato L, Sinagra N, Giaquinta A, et al. (2014) Aspectos psicopatológicos del trasplante renal: Eficacia de un equipo multidisciplinar. *Trasplante mundial J* 4: 267-272

24. Hsu DT. Biological and psychological differences in the child and adolescent transplant recipient. *Pediatr Transplant*. 2005 Jun;9(3):416-21. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00352.x. PMID: 15910401

25. Muehrer RJ, Becker BN. Life after transplantation: new transitions in quality of life and psychological distress. *Semin Dial*. 2005 Mar-Apr;18(2):124-31. doi: 10.1111/j.1525-139X.2005.18214.x. PMID: 15771656

26. Shonkoff JP, Garner AS, Comité sobre Aspectos Psicosociales de la Salud Infantil y Familiar, Comité sobre Primera Infancia, Adopción y Cuidado de Dependientes, Sección de Pediatría del Desarrollo y del Comportamiento. Los efectos de por vida de la adversidad en la primera infancia y el estrés tóxico. *Pediatría*. (2012) 129:e232–46. doi: 10.1542/peds.2011-2663

27. Levenson JL, Olbrisch ME. Psychosocial evaluation of organ transplant candidates. A comparative survey of process, criteria, and outcomes in heart, liver, and kidney transplantation. *Psychosomatics*. 1993 Jul-Aug;34(4):314-23. doi: 10.1016/S0033-3182(93)71865-4. PMID: 8351306.

28. Limbers CA, vecinos K, Martz K, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en receptores pediátricos de trasplante hepático en comparación con otros grupos de enfermedades crónicas. *Pediatr Transplant* 2011 : 15 : 245 – 253

29. Christina Nguyen, Alina Vaisleib, Jada Epps, Beth Logan. Predictive value of pre-transplant psychosocial evaluations in determining post-transplant outcomes. 10 TH Congress IPTA 2019

30. De Pasquale C, Pistorio ML, Veroux P, Giuffrida G, Sinagra N, Ekser B, Zerbo D, Corona D, Giaquinta A, Veroux M. Calidad de vida en trasplante renal de donantes marginales. *Proceso de trasplante* 2011; 43 :1045–1047
31. Freischlag Kyle W., Chen Vivian, Nagaraj Shashi K., Chua Annabelle N., Chen Dongfeng, Wigfall Delbert R., Foreman John W., Gbadegesin Rasheed, Vikraman Deepak, Chambers Eileen. Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation (PACT) Score Identifies High Risk Patients in Pediatric Renal Transplantation. *Frontiers in Pediatrics*. 2019 <https://loop.frontiersin.org/people/653944/overview>
32. Collins CA , Labott SM . Evaluación psicológica de candidatos a trasplante de órgano sólido . *Prof Psychol Res Pr* 2007 : 38 : 150 – 157
33. Amatya, K , Monnin, K , Steinberg Christofferson, E . Psychological functioning and psychosocial issues in pediatric kidney transplant recipients. *Trasplante pediatric Transplant*. 2021 ; 25 :e13842. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/petr.13842>
34. Halloran, P.; Merino López, M.; Barreto Pereira, A. Identificación de subfenotipos de rechazo mediado por anticuerpos en trasplantes renales. *Soy. J. Trasplante*. 2016 , 16 , 908–920.
35. Mehra, N.; Baranwal, AK Relevancia clínica e inmunológica de los anticuerpos en el trasplante de órganos sólidos. *En t. J. Immunogenet*. 2016 , 43 , 351–368.
36. Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:665-73
37. Haas M, Sis B, Racusen LC, et al. Informe de la reunión de Banff 2013: inclusión del rechazo mediado por anticuerpos C4d negativos y lesiones arteriales asociadas a anticuerpos. *Soy J Trasplante* . 2014;14:272–283

38. Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. Células B, anticuerpos y más. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 11 137–154
39. Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Grosshennig A, Hussein K, Baumann U, Pape L, Schubert S, Wingen AM, Jack T, Koch A, Klein C, Maecker-Kolhoff B (2013) Características de los primeros y desarrollo tardío de PTLD en receptores pediátricos de trasplante de órganos sólidos. *Trasplante* 95(1): 240–246.
40. Wojciechowski, D.; Wiseman, A. Manejo de la inmunosupresión a largo plazo: Oportunidades e incertidumbres. *clin. Mermelada. Soc. nefrol.* 2021 , 16 , 1264–1271.
41. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C, Loupy A, Mengel M, Perkowska-Ptasińska A, Rabant M, Racusen LC, Solez K, Becker JU. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*. 2018Nov;102(11):1795-1814-
42. Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 20;7:CD004756
43. Matas, AJ, Smith, JM, Skeans, MA. Informe anual de datos OPTN/SRTR 2011: riñón . *Soy J Trasplante*. 2013 ; 13 (suplemento 1): 11 – 46
44. Roberts DM, Jian SH, Chadban SJ. Matas, El tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos en receptores de trasplante renal una revisión sistemática *Trasplante* 2012 94 775-783.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio fue basada en la imposibilidad para incluir en el análisis 32 de los 181 informes debido a que no se cuenta con el expediente clínico completo en medio físico.

