



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

*COMPARACION DE GAMMAGRAMA RENAL CON ^{99m}Tc - DTPA
VS. DEPURACION DE CREATININA DE 24 HRS Y LA
FORMULA DE SCHWARTZ PARA ESTIMAR LA VELOCIDAD
DE FILTRACION GLOMERULAR EN PACIENTES PEDIATRICOS
POSTRASPLANTE RENAL CON INFECCION POR VIRUS BK*

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
P E D I A T R I A
P R E S E N T A
DRA. BARBARA ULIBARRI GOMEZ TAGLE

ASESOR DE TESIS: DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO
COASESORES DE TESIS: DOCTOR CARLOS MARTINEZ-DUNCKER
DRA CLAUDIA CAMARILLO BASURTO



MÉXICO, D. F,

JULIO 2007



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO DR "FEDERICO GOMEZ"

*COMPARACION DE GAMMAGRAMA RENAL CON ^{99m}Tc- DTPA VS. DEPURACION DE
CREATININA DE 24 HRS Y LA FORMULA DE SCHWARTZ PARA ESTIMAR LA VELOCIDAD
DE FILTRACION GLOMERULAR EN PACIENTES PEDIATRICOS POSTRASPLANTE
RENAL CON INFECCION POR VIRUS BK*

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. BARBARA ULIBARRI GOMEZ TAGLE

ASESOR DE TESIS DRA: MARA MEDEIROS DOMINGO
COASESORES DE TESIS: DOCTOR CARLOS MARTINEZ-DUNCKER R
DRA. CLAUDIA CAMARILLO BASURTO

TESIS

COMPARACION DE GAMMAGRAMA RENAL CON ^{99m}Tc-DTPA VS. DEPURACION DE CREATININA DE 24 HRS Y LA FORMULA DE SCHWARTZ PARA ESTIMAR LA VELOCIDAD DE FILTRACION GLOMERULAR EN PACIENTES PEDIATRICOS POSTRASPLANTE RENAL CON INFECCION POR VIRUS BK.

DR. JOSE. I. SANTOS PRECIADO
DIRECTOR GENERAL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

DR. JOSE D. GAMBOA MARRUFO
SUBDIRECTOR DE ASISTENCIA MEDICA

DRA MARA MEDEIROS DOMINGO
DIRECTORA Y ASESORA DE TESIS

DR. CARLOS MARTINEZ DUNCKER RAMIREZ
COASESOR DE TESIS

DRA. CLAUDIA CAMARILLO BASURTO
COASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Me siento profundamente agradecida en primer lugar con Dios por ser el guía de mi vida y por la oportunidad que me para disfrutar de este mundo.

A mi hermosa madre quién siempre es fuente de inspiración, por su gran inteligencia y su amor incondicional.

A la memoria de mi padre, tu luz y amor son mi protección y guía.

Gracias a mi familia, a mi hermano Eduardo a mi tía Socorro y a mi sobrino Diego siempre estas en mi pensamiento, sin ustedes no sería la persona que soy.

Gracias a la Doctora Mara Medeiros, por creer en mí para realizar este trabajo de investigación, por darme la oportunidad de conocer un campo más de la nefrología, por sus enseñanzas y su preocupación por ofrecer mejores alternativas de tratamiento y diagnóstico a los niños.

Gracias a todos mis médicos adscritos por brindarme su conocimiento y experiencia.

Muy en especial Gracias a todos los niños y a sus padres por permitirme participar y compartir un instante de sus vidas y ser motivación en la mía.

Gracias a mis amigos por ser extraordinarios seres humanos, en especial a ti Sandra, por tu compañía y apoyo sin límites.

Bárbara.

INDICE

• Portada.....	1
• Contraportada.....	2
• Firmas.....	3
• Agradecimientos.....	4
• Índice.....	5
• Objetivos.....	6
• Marco teórico.....	7
• Planteamiento del problema.....	17
• Justificación.....	18
• Hipótesis.....	19
• Características del lugar en donde se desarrollo el estudio	20
• Tipo de estudio y limitaciones del estudio.....	21
• Cronograma.....	22
• Población.....	23
• Desarrollo del estudio.....	24
• Criterios de inclusión y exclusión.....	25
• Descripción de las variables.....	26
• Material y métodos.....	27
• Metodología.....	28
• Análisis estadístico.....	29
• Resultados.....	30
• Anexos.....	32
• Discusión.....	38
• Bibliografía.....	40

OBJETIVOS

- GENERAL

Medir la velocidad de filtración glomerular en pacientes pediátricos postrasplante renal con infección activa por virus BK.

- ESPECIFICO

Conocer si existen diferencias en la estimación de la velocidad de filtración glomerular en pacientes pediátricos postrasplante renal y con infección activa por virus BK mediante gammagrafía renal con ^{99m}Tc-DTPA, depuración de creatinina de 24 hrs. y cálculo de la depuración de creatinina con la fórmula de Schwartz.

MARCO TEORICO

Los riñones, son dos órganos situados en el espacio retroperitoneal y tienen una disposición ligeramente superior al nivel umbilical, su longitud y su peso varían respectivamente desde los 6 cms de largo y 24 gramos en el recién nacido a término y hasta 12 cm. con peso de 150 gramos en adulto, es el principal órgano que regula la composición del medio interno, alrededor de un cuarto de volumen/minuto de la sangre del corazón (100mL/m²/min.) alcanza el tejido renal, y de su filtración se forman mililitros de orina a través de un complejo proceso llamado filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular.⁽¹⁻³⁾

La velocidad de filtración glomerular (VFG) representa la capacidad del riñón para eliminar sustancias correspondiendo al funcionamiento de la masa renal. ⁽¹⁾

El riñón se compone de una capa externa llamada corteza, la cual contiene glomérulos, túbulo contorneado proximal, distal, túbulos colectores, y de una capa interna llamada médula que contiene los segmentos rectos de los túbulos de las asas de Henle, los vasos rectos y túbulos colectores terminales, la irrigación del riñón proviene principalmente de la aorta.

Cada riñón contiene alrededor de 1 millón de nefronas, en el ser humano, la formación de las nefronas es completa al momento del nacimiento, pero durante la primera década de la vida continúa la maduración funcional en el crecimiento y elongación tubular, al no poder formarse nuevas nefronas, después del nacimiento, la pérdida progresiva de las mismas puede terminar en insuficiencia renal. ^(2- 4)

Actualmente en México la lista de espera para trasplante renal es de 4,100 personas aproximadamente y crece constantemente, esto es un reflejo de la importancia de este padecimiento. ⁽⁵⁾

La insuficiencia renal crónica terminal es un síndrome clínico complejo que resulta del deterioro progresivo de la estructura anatómica del riñón. Cuando las pérdidas del parénquima renal sobrepasan el 50% se agota la reserva funcional renal y la reducción posterior de la función impide de manera progresiva el mantenimiento de la homeostasis orgánica.

Dentro de la patología renal en pediatría, la insuficiencia renal crónica terminal ocupa en México un lugar muy importante, debido a la alta mortalidad y morbilidad producida.

En condiciones de salud la tasa de filtración glomerular representa el funcionamiento basal de un conjunto de nefronas que puede aumentar por acción de diferentes estímulos, como por la administración de proteínas por vía oral o la infusión intravenosa de aminoácidos y dopamina.

El trasplante renal es un tratamiento actual y óptimo que resuelve eficientemente el problema de la insuficiencia renal crónico terminal.

La experiencia en nuestro hospital data desde 1967 donde se realizó el primer trasplante renal pediátrico en Latinoamérica, 3 años después de que se iniciaron los trasplantes en adultos en México. Actualmente la frecuencia de complicaciones y la supervivencia de los injertos son similares a los reportados en el registro norteamericano de diálisis y trasplante renal en niños (NAPRTCS).

(4)

Los pacientes con trasplante renal deben recibir medicamentos inmunosupresores a largo plazo para evitar el rechazo del injerto, estos medicamentos los hacen susceptibles a infecciones y neoplasias que siguen siendo una causa importante de morbilidad en pacientes con trasplante de órganos sólidos. (6)

Recientemente el virus BK, perteneciente a familia Poliovirus y con predilección especial por el tracto urinario se ha reconocido como un agente que puede ocasionar disfunción o pérdida del injerto renal. Los virus poliovirus son de aproximadamente 40-nm icosaedros y tienen un DNA de alrededor 5300 pares de bases.

Los virus BK (VBK) y JC (VJC) fueron nombrados con las iniciales de los pacientes en quienes fueron descritos por primera vez: el VBK se encontró en la orina de un paciente con trasplante renal que cursaba con estenosis ureteral y el VJC en el cerebro de un paciente con leucoencefalopatía multifocal progresiva.

La infección primaria por VBK ocurre durante la infancia ya sea por vía gastrointestinal o respiratoria, generalmente es asintomática pero ocasionalmente puede dar síntomas respiratorios superiores o de infección de vías urinarias. Después de la infección primaria el virus permanece latente en el huésped en diferentes sitios principalmente del tracto urogenital (riñones, vejiga, próstata, cérvix, vulva, testículos) y en los tejidos hematolinfoides (amígdalas, células mononucleares de sangre periférica) y puede ser reactivado por eventos inmunosupresores. Ochenta a noventa por ciento de la población adulta es seropositiva para VBK mientras que los niños alcanzan 80-90% de seropositividad a los 10 años. (7-10)

En pacientes con trasplante de médula ósea el VBK se manifiesta con cistitis hemorrágica, mientras que en los pacientes con trasplante renal puede ocasionar hematuria, estenosis ureteral y/o nefritis túbulointersticial con riesgo de evolucionar a pérdida del injerto. Pacientes con trasplante de otros órganos sólidos y aquellos que por alguna circunstancia son inmunocomprometidos (síndrome de inmunodeficiencia adquirida, lupus eritematoso sistémico) también pueden presentar nefritis por poliovirus. (11)

La mayoría de las nefritis por polioma se presentan en el primer año post-trasplante, pero cerca de 25% de los casos se diagnostica posteriormente. La pérdida del injerto va de 10 a 80% según la serie consultada y parece ser menor en centros que tienen programas de vigilancia activa. El VBK es el responsable de la mayoría de los casos de cistitis y nefritis, pero también se han reportado por VJC y ocasionalmente por SV40. ⁽⁶⁾

En pacientes pediátricos con trasplante renal existe particular interés por el VBK ya que tienen mayor posibilidad de presentar infección primaria y el virus puede estar latente en el urotelio del injerto que reciben. Se ha confirmado viruria en 20-50% de los pacientes pediátricos y nefritis en 2-8%. En un estudio multicéntrico, prospectivo realizado en el departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se ha visto que los pacientes pediátricos tienen el doble de replicación de virus en orina que los adultos en los primeros seis meses post-trasplante renal. ⁽¹²⁾

Definiciones y Diagnóstico

Infección por virus polioma.- Evidencia de exposición al virus sin distinguir entre latencia y replicación activa. Replicación de virus polioma.- Evidencia de multiplicación viral (infección lítica o activa) detectada por cultivo viral, partículas de polioma por microscopía electrónica, proteínas estructurales de polioma por inmunohistoquímica, expresión de RNA mensajero de genes tardíos del virus (por ejemplo VP1); ADN viral en sitios de no latencia (por ejemplo plasma); evidencia citológica (células en señuelo) o histológica de replicación por polioma. ⁽¹²⁾

La infección puede ser primaria o secundaria dependiendo si la replicación se detecta en un individuo seronegativo o seropositivo, respectivamente.

La enfermedad por poliomavirus se define como la evidencia histopatológica o ultraestructural del daño citopático y orgánico inducido por el virus⁽¹³⁾

Las técnicas de visibilización directa tienen la desventaja de que no son capaces de distinguir entre los tres tipos de poliomavirus que infectan a los humanos (VJC, VBK y SV40) además de la posible confusión con otros virus tales como citomegalovirus y adenovirus. La detección en la orina de las células señuelo indica replicación activa del poliomavirus en el aparato genito-urinario pero aunque es un método simple con sensibilidad de 100% su especificidad para el diagnóstico de NVBK es baja (71%) aún así se recomienda como un método de detección o tamiz. ⁽⁸⁾

La mayor limitante de los métodos basados en la detección del ADN viral es que no son capaces de distinguir entre una infección latente y la reactivación. El uso de PCR en tiempo real estudiando la expresión de ARN mensajero en vez de ADN en células del sedimento urinario se

ha descrito como un método confiable y no invasivo para establecer el diagnóstico presuntivo de VBK en pacientes adultos con trasplante renal. Utilizando un valor de corte de 6.5×10^5 copias de la región VP1 del virus BK por nanogramo de ARN total en orina se puede predecir la nefritis con una sensibilidad de 93.8 %⁽¹²⁾

Cabe mencionar que el uso de ARN de sedimento urinario se ha empleado con éxito para el diagnóstico de rechazo agudo del injerto renal y la técnica para la colección de orina se ha descrito en forma detallada.

DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE FILTRACION GLOMERULAR

El estudio de la función renal en lactantes y niños debe de tener en cuenta tanto en el tamaño así como en maduración del organismo, y poder establecer mediciones reales y oportunas de acuerdo al peso y superficie corporal del paciente, la mayoría de todos los estudios derivan en el concepto de depuración desarrollado por Homer Smith en 1951 al introducir la depuración de inulina considerado como un equivalente a la velocidad de filtración glomerular, es decir la depuración renal de una sustancia que equivale al volumen teórico de plasma que queda libre en dicha sustancia en una unidad de tiempo, se sabe que la cantidad de orina excretada es igual a la cantidad depurada por la sangre. ^(2, 14, 15)

En general, los estudios realizados de depuración renal en lactantes y niños se refieren a 1.73 m² o superficie corporal media del adulto, siendo este uno de los problemas que plantea la determinación de los valores de depuración en niños pequeños es la obtención de orina por minuto sin errores, y de manera eficaz.

El glomérulo está constituido por el ovillo formado por capilares glomerulares y rodeado por la cápsula de bowman a través de los capilares glomerulares surge el ultrafiltrado que representa aproximadamente el 20% de flujo sanguíneo renal total (fracción de filtración). ^(1,2)

La filtración glomerular es consecuencia de la filtración hidrostática existente en el interior del capilar glomerular oponiéndose a la presión coloidosmotica, destacan la presión osmótica ejercida por la proteínas plasmáticas y la presión hidrostática existente en el interior de la cápsula de Bowman, la pared capilar glomerular es muy permeable al agua y a los solutos de bajo peso molecular igual o superior al de la albúmina.

El principal determinante de la velocidad de filtración glomerular (VFG) es el flujo plasmático renal, que a su vez depende de los tonos relativos de las arteriolas aferentes y eferentes.

La VFG es uno de los indicadores de mayor importancia para seguimiento de la evolución del paciente postrasplantado y evaluación general de la función renal. El estándar de oro para medir la VFG es la depuración de inulina; sin embargo esta prueba es utilizada con muy poca

frecuencia en el ámbito clínico, por tratarse de un método invasivo y laborioso. Hasta el momento, las pruebas de mayor uso clínico son la depuración de creatinina en orina de 24 horas y el cálculo mediante la depuración de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ por gammagrama renal. Existen más de 50 fórmulas para estimar de la VFG utilizadas en los pacientes pediátricos. ⁽¹³⁾

DEPURACIÓN DE INULINA

La Inulina es un polímero de fructuosa que posee la propiedad de filtrarse libremente por el glomérulo y no sufrir reabsorción ni secreción tubular, no se cataboliza ni se capta intracelularmente, inocua para el paciente y considerada como el estándar de oro para medir la filtración glomerular, se realiza durante la aplicación intravenosa de una infusión constante para mantener concentraciones plasmáticas estables, por lo que su filtración es equivalente a la filtración glomerular, sin embargo su uso es difícil en la práctica diaria y poco práctico ya que exige una infusión de una sustancia exógena y a la vez la recolección de cada minuto de muestras de orina, por lo que a un niño obliga realizar un cateterismo vesical. ^(15,16)

DETERMINACION DE CREATININA SERICA Y DEPURACION DE CREATININA POR COLECCIÓN DE ORINA DE 24 HORAS

El marcador ideal de filtración glomerular debe ser una sustancia que no se secrete ni se reabsorba en el riñón. La creatinina es una sustancia endógena proveniente del metabolismo muscular y se produce en una cantidad proporcional a la masa muscular total, en sangre circula sin ligarse a las proteínas, por lo que se filtra libremente por el glomérulo. El método de Jaffé para medir la concentración de creatinina depende de la reacción de creatinina con el picrato, con el inconveniente de tener reacción cruzada con otros cromógenos circulantes como glucosa, cuerpos cetónicos y bilirrubina. ⁽¹⁵⁾

La creatinina filtrada no se reabsorbe en el túbulo proximal, excepto en recién nacidos muy prematuros y en situaciones de marcada oliguria; aproximadamente 10 a 40% de la creatinina urinaria se secreta en el túbulo, siendo mayor la proporción en pacientes con filtrado glomerular menor a $40\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ La concentración de creatinina sérica también depende de la ingestión de alimentos ricos en proteínas, masa muscular, estado de hidratación y género.

La depuración de creatinina calculada con la colección de orina de 24 horas es el método más usado en la práctica clínica cotidiana para la estimación de la velocidad de la filtración glomerular; el paciente recolecta la orina de 24 horas y se mide la creatinina en sangre y en la orina de la recolección.

FÓRMULA DE SCHWARTZ

Dados los problemas inherentes a la recolección de orina en niños se ha propuesto la utilización de fórmulas que estimen la depuración de creatinina, la más utilizada en niños de 2 años a 12 años es fórmula de Schwartz y colaboradores en donde: ⁽¹⁸⁾

Depuración de creatinina (mL/min/1.73) = constante (k) x talla (cms) / creatinina sérica (mg/dL), la constante (k) varía según la edad, 0.33 para recién nacidos pretérmino, 0.45 para recién nacidos a término y lactantes, 0.55 para niños a partir del año de vida y mujeres hasta la adolescencia y 0.70 para varones adolescentes, esta estimación tienen mala correlación con la depuración de inulina en los pacientes obesos y desnutridos, donde K es directamente proporcional a la excreción urinaria. En 1992 Stanly Hellerstein y Cols hicieron un estudio midiendo la velocidad de filtración glomerular por creatinina sérica y cálculo por fórmula de Schwartz y encontraron buena correlación. ⁽¹⁷⁾

En otro estudio realizado 1996 por Seikaly, realiza una comparación entre la fórmula de Schwartz y la depuración de iotalamato, en 133 niños de 1 a 18 años, reportando que la velocidad de filtración glomerular calculada por fórmula de Schwartz sobrestima la función renal en un 164% ($\pm 40.2\%$) sobretodo cuando el daño renal es grave, mencionando que la sobrestimación de la velocidad de filtración glomerular es inversamente proporcional al nivel de la función renal. ^(19, 22, 23)

En el 2006, Zappitelli y colaboradores realizaron un estudio donde se comparan 4 fórmulas con la velocidad de filtración realizada con iotalamato (Schwartz, Leger, Schwartz modificada y Leger modificada) concluyen que existe poca precisión en los resultados de las fórmulas ($\pm 40 \text{ mL/min/1.73m}^2$), y el iotalamato sobrestima la velocidad de filtración glomerular. ⁽²⁰⁾

FORMULA DE COCKCROFT Y GAULT

Es una consideración más compleja, se emplea con frecuencia en adultos y puede usarse en pacientes adolescentes, que no sean obesos. Se basa en la determinación de creatinina sérica sin tomar en cuenta la creatinina urinaria, debido a esto cualquier alteración en la producción de creatinina o consumo de proteínas puede afectar los resultados, y comprende la siguiente fórmula:

Hombres.- Depuración de Creatinina (Cr) (mL/min/1.73m²) = (140 - edad en años X peso en kg) / 72 X Cr (mg/dL)

Mujeres.- Depuración de Cr (mL/min/1.73m²) = (140 - edad en años X peso en kg) 85 X Cr mg/dL.

Debido a las limitantes ya mencionadas con estos métodos, se encuentran en desarrollo marcadores nuevos en el intento de medir la función renal en los pacientes pediátricos de forma más eficiente. (23)

En el 2006 Salem y colaboradores realizan un estudio comparativo entre la fórmula de Cockcroft-Gault y la fórmula dieta modificada para enfermedades renales MDRD comparado con la medición de la velocidad de filtración glomerular con gammagrafía, donde se estudiaron 601 pacientes entre 16 y 85 años, realizando gammagrafía renal, y el cálculo de la velocidad de filtración glomerular por ambas formulas, la tendencia de los cálculos muestra un coeficiente y una correlación del 30% al 50% con la medición de la velocidad de filtración glomerular con gammagrama renal, mostrando que no existe diferencia importante entre las dos ecuaciones calculadas comparada con la medición estimada por gammagrafía, con velocidad de filtración glomerular $<60\mu\text{mol/L}$; con la formula MDRD se obtuvieron mejores mediciones que con las obtenidas por la formula de Cockcroft-Gault.

Con la fórmula MDRD fue superior obteniéndose una p de 0.014, y con mayor precisión cuando la velocidad de filtración glomerular es menor a $<60\mu\text{mol/L}$. (24)

CISTATINA C

Proteína sugerida como posible marcador endógeno para estimar la VFG; algunos estudios recientes sugieren que la Cistatina C plasmática es uno de los mejores marcadores de la velocidad de filtración glomerular en comparación con la depuración de creatinina de 24 hrs. y otros métodos, ya que sus valores son independientes de la edad, peso, talla, masa muscular, estado de hidratación, y su medición no cambia según los valores de bilirrubina y hemoglobina.

En el 2002 Newman realizó un estudio comparativo entre Cistatina C y gammagrafía renal con $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ donde muestra una similitud del 94% con una diferencia mínima en la depuración entre los dos métodos de 0.34 mL/min. (25)

Guido Filler y colaboradores estudiaron una población de 536 niños con diferentes patologías renales, comparando velocidad de filtración glomerular, por fórmula de Schwartz, gammagrafía renal con $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ y cistatina C, reportando a la cistatina C como el mejor método para medir la VFG, sérica y con adecuada correlación entre cistatina C y gammagrafía.

En dicho estudio también se observó una sobrestimación de la VFG por la fórmula de Schwartz en pacientes con filtración menor a 20 mL/min/1.72m², en comparación con los otros dos métodos. (26,27)

Se ha aceptado la superioridad de la creatinina como un examen de escrutinio, pero aún hay ciertos casos no renales que cuestionan su significancia pronóstica debido a la modificación de sus niveles en pacientes con malignidad, terapia esteroidea e inhibidores de la calcineurina. (28-29)

La creatinina no es uno de los primeros reemplazos potenciales de la creatinina como marcador de la velocidad de filtración glomerular, también se encuentran en estudio proteínas de bajo peso molecular, incluyendo la alfa1 microglobulina, proteína A del retinol y Beta 2 microglobulina. (25)

GAMMAGRAFIA RENAL

Las técnicas de medicina nuclear son de gran importancia en la actualidad para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades renales en pacientes pediátricos ya que dichas técnicas son extremadamente sensibles, lo que permite detectar alteraciones funcionales aún antes de que cualquier alteración morfológica se haga evidente en estudios de imagenología (ultrasonografía y rayos X). Gracias a los detectores y a las computadoras de alta resolución disponibles actualmente, las técnicas de medicina nuclear permiten evaluar la función renal.

Las técnicas de medicina nuclear pueden utilizarse en pacientes pediátricos de todas las edades, sin importar el grado de la insuficiencia renal, o el estado actual del riñón.

Algunas propiedades conocidas de las radiomoléculas empleadas para evaluar la función renal incluyen la ausencia de toxicidad, efecto farmacológico de los mismos y el hecho de que rara vez producen reacciones adversas o alérgicas. (29-30)

Se ha reportado reacciones raras en la literatura al ^{99m}Tc -DTPA: Escalofrío, náusea, eritema, urticaria, hipertensión, hipotensión, taquicardia, síncope, cefalea, cianosis, anafilaxia y tos. (30)

RADIOMOLÉCULA:

DTPA.- (ácido dietilentiáminopentacético) es utilizada para valorar la función renal, permite conocer la perfusión renal, el tránsito parenquimatoso y el flujo a través de los sistemas colectores renales, ureteros y vejiga.

La depuración renal del ^{99m}Tc -DTPA es esencialmente por filtración glomerular, tan solo 5 a 10% de la radiomolécula se une a las proteínas. Permite calcular la VFG total, las imágenes tardías representan los sistemas colectores, y no el del parénquima renal, ya que el ^{99m}Tc -DTPA no queda activamente retenido en las nefronas. Dentro de la utilidad de la gammagrafía en pacientes con trasplante renal, se puede realizar a los donadores vivos, para poder excluir cualquier anomalía de la función renal, así como detectar en los pacientes trasplantados la perfusión

del trasplante, hemorragias, extravasación de orina, obstrucción tanto arterial como venosa, la gammagrafía renal seriada detecta cambios funcionales como los producidos por el rechazo o la necrosis tubular, que es mas frecuente en trasplantes cadavéricos. El día que el paciente acude para realizar el gammagrama renal, se coloca en la gammacámara y se le aplica el ^{99m}Tc -DTPA en según el peso, y se obtienen entre 90 y 120 imágenes de distinta duración a lo largo de 30 minutos para posteriormente cuantificar la velocidad de filtración glomerular .

Una vez finalizado el gammagrama se da por terminado el estudio, la depuración plasmática de esta molécula es rápida y su vida media es de aproximadamente 70 minutos. Su vida media biológica es de 1-2 horas.

Sin embargo aún cuando este es considerado un método muy confiable para medir la filtración glomerular, también tiene sus precauciones e inconvenientes, ya que la administración de medios de contraste utilizados en radiología pueden afectar la depuración renal del ^{99m}Tc -DTPA por un periodo de hasta varias horas por lo que los estudios gammagráficos se deben realizar antes de los estudios radiológicos en que se administran medios de contraste nefrotóxicos También implica administrar la radiomolécula por vía intravenosa, además de no encontrarse a la mano en muchos centros hospitalarios y a las necesidades económicas de los pacientes.

El uso de materiales radiactivos requiere de medios especiales de almacenamiento y desecho de los desperdicios, intentando eliminar este inconveniente se han diseñado marcadores no radiactivos como el Iotalamato e iohexol, los cuáles se pueden medir mediante rayos x o cromatografía líquida de alto rendimiento. (30-33).

La determinación radiológica es la más sencilla de realizar pero no tienen una adecuada sensibilidad actualmente.

Otros medios de contraste

El iohexol es un medio de contraste no iónico que tiene una baja unión a proteínas, y su depuración correlaciona bien con la de la inulina que se ha utilizado con técnica de rayos X, sin embargo en varios estudios comparativos, se menciona que sobrestima la VFG . (29-33)

Hjorth realiza un estudio en el 2002 con 69 niños con diferentes padecimientos hemato-oncológicos y daño renal, donde comparo la efectividad entre iohexol, creatinina C y gammagrafia con ^{99m}Tc -DTPA renal y fórmula de Schwartz, concluyendo que todos los métodos estudiados correlacionan con el iohexol, afirmando que las estimaciones realizadas por fórmulas tienden a sobreestimar la VFG (31,33)

TABLA COMPARATIVA DE LOS DIFERENTES METODOS

<i>Medición de la velocidad de filtración glomerular en la practica clínica</i>		
Prueba	Método	Comentarios
Creatinina plasmática	Muestra de sangre aislada	Sencillo Se eleva con la ingesta de carne, disminuye con masa muscular baja, inexacta en insuficiencia renal leve. Se altera con el uso de algunos fármacos.
Depuración de creatinina	Recolección de orina 24hr. Y muestra de sangre.	Requiere recolección de orina sobreestima la filtración glomerular. Se altera con el uso de algunos fármacos
Depuración de creatinina estimada (Cockcroft-Gault)	Muestra de sangre aislada	Evita recolección de orina, más exacto que la depuración de creatinina plasmática. Subestima valores en pacientes obesos. Sobrestima valores pacientes con ingesta baja de proteínas.
Gammagrama DPTA	Inyección de radiomolécula	Muy buena aproximación a la VFG real. NO INVASIVA no obstante que requiere de la administración endovenosa del ^{99m} Tc-DTPA requiere uso de material radiactivo. No siempre disponible en entorno clínico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Hasta el momento no se ha realizado en el hospital una comparación entre los métodos disponibles para medir la velocidad de filtración glomerular en pacientes pediátricos con trasplante renal.

Se requiere medir la filtración glomerular en pacientes pediátricos con diagnóstico de infección por virus BK, para conocer el daño renal asociado a este virus.

JUSTIFICACION

Los niños con trasplante renal presentan una alta prevalencia de replicación de virus BK y esta infección se asocia a disfunción del injerto y daño renal crónico.

Para que la creatinina sérica se eleve dos décimas se debe haber perdido más del 50% de la función renal, por lo que no es un buen marcador de la progresión del daño renal. Se desea hacer un estudio comparativo de la filtración glomerular realizada por gammagrafía con ^{99m}Tc -DTPA (estándar de oro) comparada con la depuración de creatinina de 24 horas y el cálculo de la depuración de creatinina por Fórmula de Schwartz, para saber si estos métodos sirven en la practica clínica cotidiana de seguimiento de niños con trasplante renal.

HIPOTESIS

- La infección activa por virus BK en pacientes postrasplantados renales disminuye la tasa de filtración glomerular
- Existe una buena correlación entre la depuración de creatinina por colección de orina de 24 horas, la depuración de creatinina estimada por Fórmula de Schwartz y el gammagrama renal con $^{99m}\text{Tc-DTPA}$.

CARACTERISTICAS DEL LUGAR EN DONDE SE REALIZO EL ESTUDIO

Hospital Infantil de México Instituto de Salud de tercer nivel, ubicado en el Distrito federal, Colonia Doctores, delegación Cuahutémoc, dónde se atiende a la población abierta, recibiendo pacientes del área metropolitana, y sitio de referencia del resto de la república mexicana con una cobertura de 24 hrs. al día los 365 días del año.

El estudio se llevó acabo en el Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez, en los servicios de Nefrología, Medicina Nuclear Molecular y Laboratorio de Nefrología.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, transversal, descriptivo.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Pueden existir errores de recolección de orina por parte del paciente al no acudir con el volumen urinario completo y se modifique el resultado de la prueba.

Se sabe que algunos medicamentos pueden modificar la cifra de creatinina como diuréticos, ranitidina, y la ingesta de alimentos ricos en proteínas.

CRONOGRAMA

	2006			2007					
Meses/ actividad	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Recabar artículos y Marco teórico									
Presentación de proyecto de tesis.									
Cita pacientes Toma de muestras y obtención de resultados.									
Análisis estadístico, Discusión Resultados.									
Presentación de Tesis									

METODOLOGIA

Los pacientes forman parte del estudio "Estudio Multicéntrico de infección activa por virus BK en pacientes con trasplante renal" aprobado por el Comité de ética e investigación del Hospital Infantil de México. Recibe apoyo del Fondo Sectorial de Investigación en Salud, proyecto 2004-C01-193.

Se solicitó una recolección de orina de 24 horas para depuración de creatinina , y se toma la paciente una muestra de creatinina sérica , urinaria y se realiza el mismo día el gammagrama renal.

POBLACION DEL ESTUDIO

Se invitó a participar a todos los pacientes trasplantados de riñón en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", durante el periodo de 2004-2006 que tengan diagnóstico de infección activa por virus BK, detectada con PCR positiva en orina para la región VP1 del virus.

DESARROLLO DEL ESTUDIO

La depuración de creatinina se realizó con recolección de orina en 24 horas; se indicó al paciente vaciar la vejiga a las 6:00a.m desechando esta micción y coleccionar toda la orina de las siguientes 24 horas en un recipiente, concluyendo a las 6:00am del día siguiente. El paciente llevó la colección de orina al Laboratorio de Nefrología, en donde se extrajo una muestra de sangre para determinación de creatinina sérica.

El gammagrama renal con ^{99m}Tc -DPTA, se realizó en el departamento de Medicina Nuclear Molecular del Hospital Infantil de México, utilizando ^{99m}Tc -DPTA como radiomolécula, el cual se administró por vía intravenosa con el paciente ya en posición en la gammacámara. Se comienzan a adquirir una serie de imágenes a lo largo de 30 minutos que se registran y almacenan en una computadora especial para luego procesar dicha información y generar curvas tiempo-actividad que permiten analizar las fases de perfusión, captación y depuración renal así como cuantificar la VFG .

CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes pediátricos postrasplante renal con infección activa por virus BK en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
- Aceptación para participar en el estudio, comprometiéndose a realizarse un gammagrama renal con ^{99m}Tc -DPTA, depuración de creatinina en orina de 24 horas y determinación de creatinina sérica.

CRITERIOS DE EXCLUSION Y ELIMINACION

- Pacientes que tengan recurrencia de la enfermedad original en el injerto.
- Pacientes con enfermedad de novo, que altere la velocidad de filtración glomerular.
- Deseo voluntario de abandonar el estudio.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

- 1.-Edad.- Variable cuantitativa continua expresada en meses.
- 2.-Sexo.-Variable cualitativa, dicotómica (masculino y femenino)
- 3.-Tipo de trasplante.- variable cualitativa dicotómica (donador vivo relacionado y donador cadavérico)
- 4.- Tipo de rechazo.- Variable cualitativa dicotómica (rechazo agudo, rechazo crónico)
- 5.- Infección por virus BK: variable cualitativa ausencia o presencia de la infección (Si / No).

Esta se definirá mediante viruria cuantificada con PCR m RNA.

- 6.- Cifra de creatinina.- variable cuantitativa expresada en números
- 7.- Filtración glomerular: Variable cuantitativa (mL/min por 1.73 m²)

Esta se calculará en base a tres métodos:

- a) Gammagrama renal con ^{99m}Tc-DTPA (estándar de oro)
- b) Depuración de creatinina en orina de 24 horas.
- c) Fórmula de Schwartz

- 8.- Inmunosupresión utilizada: Variable cualitativa nominal.

Esta describirá el esquema de medicamentos inmunosupresores utilizados durante el tiempo de seguimiento del paciente. Este esquema se encuentra conformado por 2 a 3 medicamentos y dependiendo de estas asociaciones se agruparan para su análisis.

MATERIAL Y METODOS

RECURSOS HUMANOS

2 licenciados en química, uno de ellos con maestría en ciencias.

1 laboratorista

1 Doctor en Medicina especialista en medicina nuclear molecular

1 Médico pediatra especialista en nefrología, con doctorado en ciencias biomédicas.

1 residente de 3er año de pediatría médica.

RECURSOS MATERIALES

- Jeringa de 3ml para recabar la muestra sanguínea
- Torudas con algodón
- 1 microcentrífuga
- 1 gammacámara
- Radiomolécula ^{99m}Tc -DTPA
- 1 computadora personal Hp pavilion
- 1 impresora Lexmarc X1100 series
 - o 1 aparato Synchron CX3
 - o 1 báscula

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó mediante una hoja de captura de datos, en el programa Excel XP donde se recolectaron los datos de cada paciente, se incluyó su nombre, edad, sexo, fecha de trasplante renal, número de expediente clínico, tipo de donador, antecedente de rechazo, peso, talla, superficie corporal, resultado de la depuración de creatinina de 24 horas, resultado del gammagrama renal, y el cálculo de la fórmula de Schwartz, así como el tipo de inmunosupresión con la que se encuentran tratados.

Posteriormente la hoja de cálculo se extrapolo a programa SPSS versión 15.3 para analizar y calcular medidas de tendencia central, medias, medianas.

La velocidad de filtración glomerular calculada por recolección de orina de 24 horas y la obtenida por fórmula de Schwartz fueron comparadas con gammagrafía renal con ^{99m}Tc-DTPA considerando a esta última como el estándar de oro. Se realizó correlación de Pearson y prueba de t pareada comparando gammagrama vs. Depuración de creatinina de 24h, gammagrama vs. Schwartz y Schwartz vs. Depuración de creatinina de 24 horas.

El desempeño predictivo de la depuración de creatinina por Schwartz y la recolección de orina de 24 horas, se realizó mediante el cálculo del sesgo y precisión empleando la fórmula sugerida por Sheiner and Beal: ⁽³⁴⁾

Cálculo de predicción

MPE (en inglés Mean Prediction Error) = $\sum [(PRED-OBS)/n]$ dónde

PRED.-valor predicho

OBS.- valor observado

N.- número de observaciones

Se espera que valor ideal (muy preciso) sea de cero

MPE negativo significa subestimación de dicho valor

MPE positivo significa sobrestimación del valor

Cálculo del sesgo

MSE (siglas en inglés de Mean Squared error)

MSE = $\sum (PRED-OBS)^2/n$ dónde

N.- Número de observados

PRED.- Valor predictivo

OBS.- Valor actual observado

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 34 pacientes de los cuales 19 fueron hombres y 15 fueron mujeres correspondiendo 44% y 60% respectivamente, con edad mínima de 9 años y máxima de 21, obteniendo una media de 14 años con 9 meses, tiempo postrasplante de 25.8 meses \pm 7.26 meses (Ver Tabla 1)

En relación a los esquemas de inmunosupresión el más frecuente fue la combinación de Prednisona, micofenolato de mofetilo y Tacrolimus con un total de 29 pacientes (83%), el esquema de Prednisona, micofenolato de mofetilo y ciclosporina cuatro pacientes correspondiendo a 11%, y dos pacientes que tomaban sirolimus, prednisona y ciclosporina correspondiendo a 2%.

Doce pacientes tienen antecedente de rechazo agudo. (Tabla 1)

El valor de la velocidad de filtración glomerular por los diferentes métodos se muestra en la Tabla 2.

Por gammagrama renal se obtuvo una media de 67.9 mL/min \pm DS de 14.40, con un valor máximo de 102, un mínimo 37.9, con y mediana de 66.5; para la depuración de creatinina por colección de orina de 24h se obtuvo un valor máximo de 116, y mínimo 23.84, con una media de 65.92 y una mediana de 60.6 con \pm DS de 23.84. Cuando se calculó la Velocidad de filtración glomerular por Fórmula de Schwartz se obtuvo un valor máximo de 114.7, mínimo de 50, y media de 82.6 y mediana de 82.4. (Figura 1)

En cuanto a las correlaciones existentes entre los diferentes métodos, se utilizó la r de Pearson, para depuración de creatinina por método de Schwartz vs. gammagrafía se obtuvo una r de Pearson de 0.401 y p de 0.018 (Figura 2)

Para la depuración de creatinina de 24 horas y fórmula de Schwartz obtuvimos una p de Pearson de 0.15 y r de Pearson de 0.248, siendo una p poco significativa y existiendo poca correlación entre los dos métodos. (Figura 4)

Para la depuración de creatinina por colección de orina de 24 horas y gammagrafía, se obtuvo una r de Pearson de 0.122, y una p de 0.49, considerandose poco significativa. (Figura 3)

Se midió sesgo y precisión donde suma de los promedios observados en pacientes con el cálculo de la fórmula de Schwartz es de 501.28, obteniendo un MPE de 14.74 y un MSE de 251001. (Tabla 2)

Para la recolección de orina de 24 horas, se obtuvo un valor de negativo de un promedio de -40.78, MPE de -1.19 y un valor de MSE 1656, con una predicción observada de -488.420, un MPE de -14.36 y un SME de 283144.

Por lo que con dicho cálculo se observa para la fórmula de Schwartz un valor de MPE positivo, y un MSE positivo indicando que sobrestima el cálculo de la velocidad de filtración glomerular.

En cuanto a la recolección de orina de 24 hrs. encontramos MPE con un Valor negativo en (-1.19) y MSE positivo, mostrando menor sobrestimación de la VFG, considerando un método predictivo para el cálculo de la VFG, en comparación con la fórmula de Schwartz.

Se realizó t pareada entre los diferentes métodos medidos, dónde se puede observar entre el gammagrama y la VFG por fórmula de Schwartz una diferencia significativa con un valor de p de 0.000 no así entre la depuración de creatinina de 24 hrs. y el gammagrama, con una p de 0.72, por lo que estos dos últimos métodos pueden recomendarse para estimar la VFG.

Tabla 1. Características Generales de la Población.

Edad (años promedio \pm DS)	14.5 \pm 2.7
Género (%)	
Femenino	15 (44.1)
Masculino	19 (55.9)
Tiempo postrasplante (promedio meses \pm DS)	25.8 7.26
Tipo de donador (%)	
Donador Cadavérico	12 (36)
Donador Vivo relacionado	22 (64)
Tipo de inmunosupresión (%)	
PDN/MMF/FK	29 (83)
PDN/MMF/CsA	4 (11)
Sr/PDN/CsA	2 (6)
Antecedente de rechazo agudo (%)	
Si	12(34)
No	22(66.4)
Creatinina Sérica mg/dL (promedio \pm DS)	1.15\pm 0.35

PDN: Prednisona, MMF: Micofenolato de Mofetilo, CsA: Ciclosporina A, FK: Tacrolimus,
Sr: Sirolimus

Tabla 2. Velocidad de filtración glomerular en 34 pacientes con trasplante renal por tres metodos (depuración de creatinina de 24 horas, fórmula de Schwartz y Gammagrama renal con ^{99m}Tc- DTPA)

Paciente	VFG por Gammagrama Tc ^{99m} Tc-DTPA (mL/min)	VFG por Fórmula de Schwartz (mL/min)	VFG Depuración de Cr de 24 horas (mL/min/1.73m ² SC)
1	58.1	88	61.11
2	50.6	79.7	29.58
3	88.7	109	80.81
4	88.7	85.8	60.47
5	58.3	78.4	40.83
6	56.7	92.84	63.80
7	56.7	98.46	91.88
8	78.4	104.5	78.91
9	66.2	68	38.24
10	50.3	53.38	42.32
11	102	83.8	45.87
12	74.2	87.3	37.50
13	58.9	89.65	69.64
14	75	65.5	53.47
15	76.6	88.3	42.25
16	73.8	102	37.92
17	75.2	65.5	63.30
18	37.9	63.6	20.46
19	64	81	44.61
20	63	101	89.38
21	54.2	50	67.31
22	78.4	69.75	56.06
23	69.4	71.75	68.81
24	67.1	95	50.76
25	71.75	102	46.06
26	101.2	114.7	35.00
27	78	68	59.89
28	62.2	76.3	68.89
29	63.6	64	45.88
30	55.3	103	47.92
31	76.2	72.8	39.15
32	53.1	73.3	32.08
33	50.6	65	30.57
34	75.7	100	93.90
PROMEDIO	78	80.8*	66.75†
DS	14.10	19.26	23.97
MPE		14.74	-1.19
MSE		251001	1656.49

MPE.- Valor del sesgo

MSE.- Valor de precisión

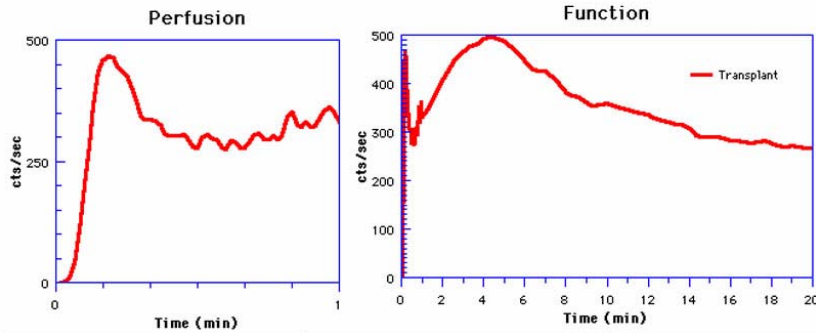
* t pareada Gammagrama vs.Schwartz. p = < 0.0001

† t pareada Gammagrama vs. Depuración de creatinina de 24 horas p= 0.702

Figura1. Gammagrafia renal con ^{99m}Tc-DTPA



GAMMAGRAMA RENAL 27.JUL.07



TRANSPLANT KIDNEY		TOTAL
GFR	ml/min :	56.8
UPTAKE	% :	6.4
KIDNEY DEPTH	cm :	5.0
T MAX	:	4' 20"
T MAX -> HALFMAX	:	-

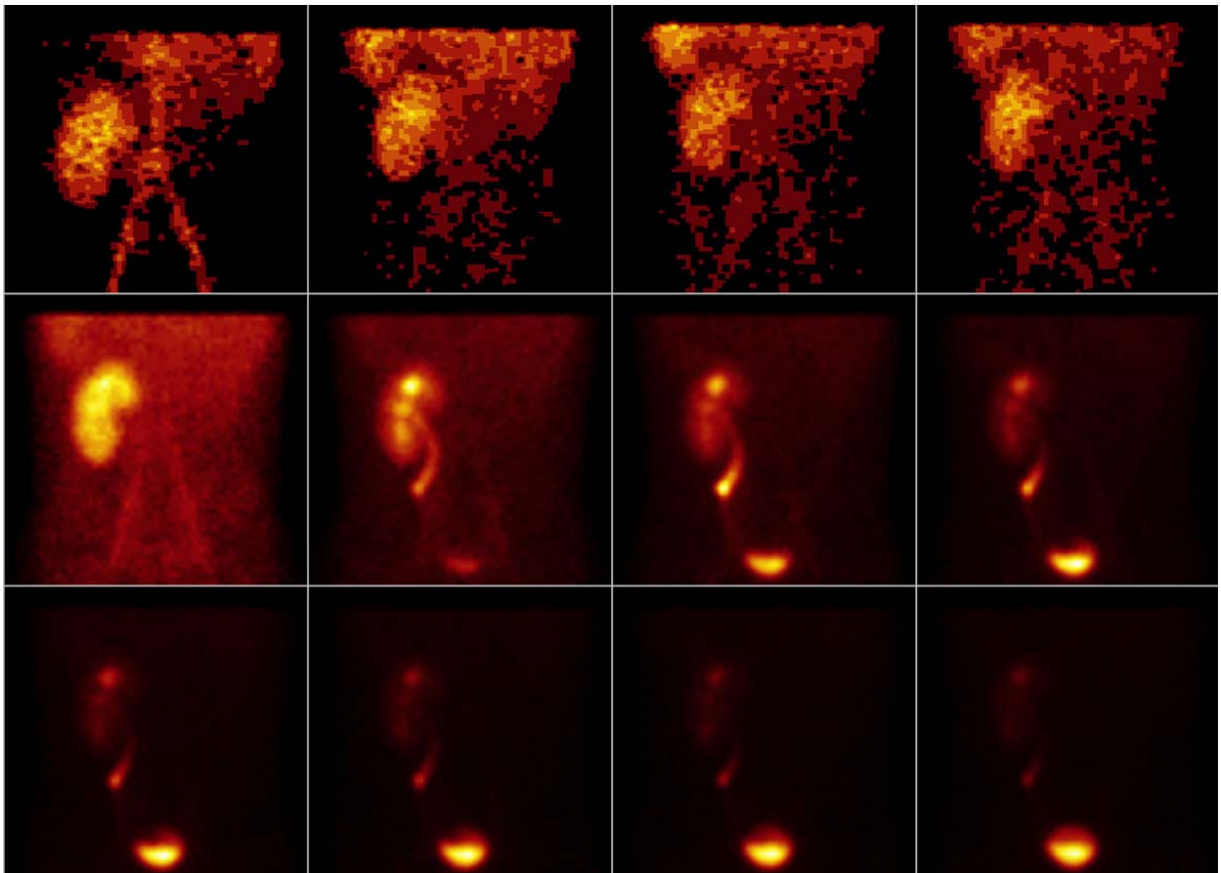


Figura 2. Correlación entre Schwartz y gammagrafía renal.

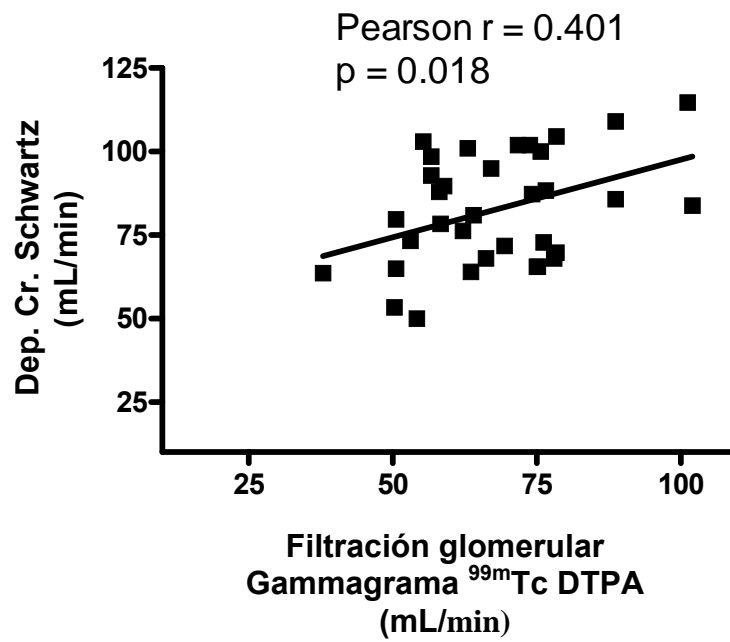


Figura 3. Correlación entre depuración de creatinina de 24 hrs. y Gammagrafía renal.

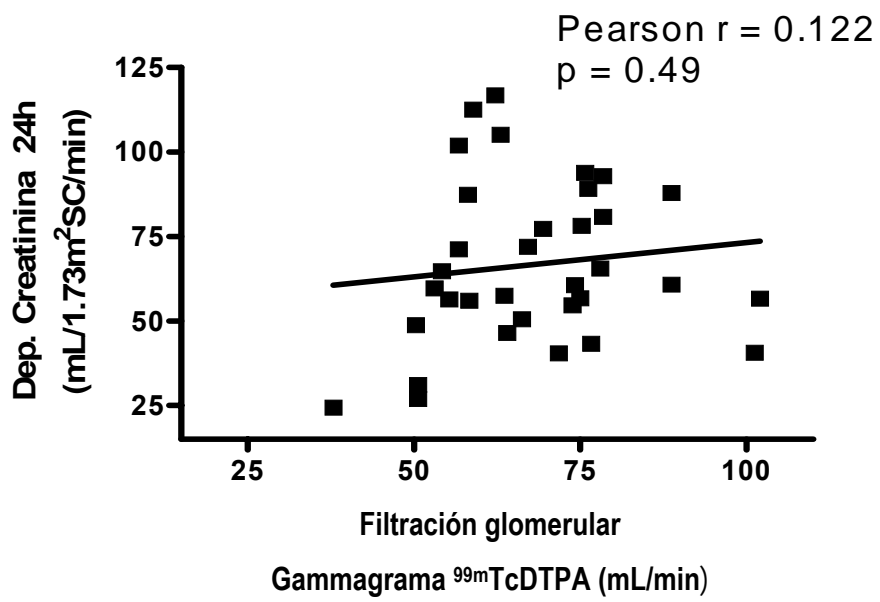
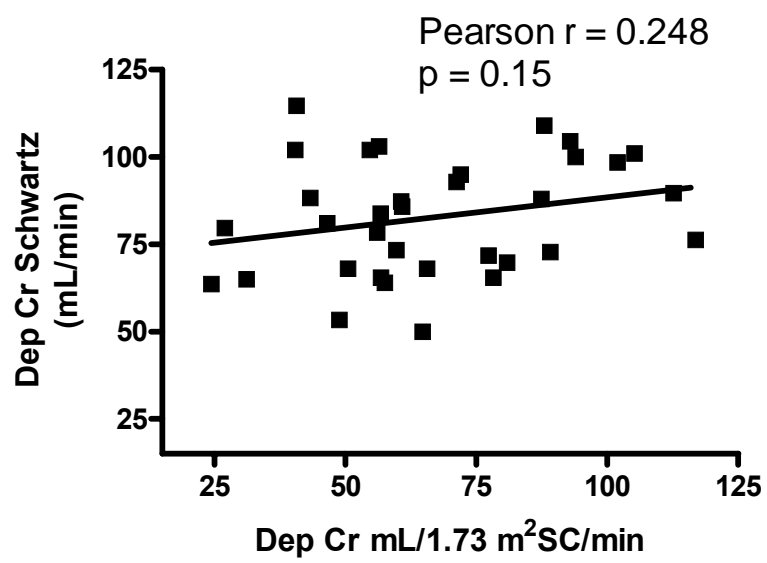


Figura 4.- Correlación entre fórmula de Schwartz y depuración de creatinina de 24 horas.



DISCUSIÓN

Actualmente la depuración de inulina se sigue considerando como el método más exacto para medir la velocidad de filtración glomerular.

Sin embargo, no se ha encontrado el método idóneo para medirla en pacientes pediátricos debido a su estado de crecimiento y desarrollo constante.

Muchas de las pruebas y fórmulas desarrolladas muestran inconvenientes, algunos métodos resultan costosos, otros poco prácticos, otros no están disponibles en todos los Hospitales y por ello es de gran interés encontrar el método que más se asemeje a la medición real de la Inulina, y poder obtener mediciones fidedignas en pacientes pediátricos.

Existe una amplia variación en la VFG entre los niños con trasplante renal que han tenido replicación activa del virus BK.

La estimación de la velocidad de filtración glomerular por medio de gammagrafía renal con ^{99m}Tc-DPTA es uno de los métodos que más se acercan a la cifra real de la misma, aunque es un método invasivo, no es necesario toma de muestras sanguíneas simultáneas al paciente y se utiliza ^{99m}Tc-DPTA que es bien tolerado. Sin embargo no está disponible en todos los centros hospitalarios del país.

Encontramos que tanto la depuración por colección de orina de 24 horas como la formula de Schwartz tienen correlación positiva con el gammagrama renal, siendo significativa para la correlación Schwartz vs. gammagrama. Al hacer el análisis de sesgo y precisión encontramos que la formula de Schwartz tiene un MPE de 14, sesgo positivo, sobreestimando la VFG real. En cuanto a la precisión la fórmula de Schwartz tuvo un valor mas elevado que la colección de orina de 24horas y si bien se pudo considerar que ninguno de los dos métodos es preciso, es mejor la colección de orina de 24 horas.

Se realizó la prueba de t pareada, encontrando diferencia altamente significativa entre gammagrafía renal y la fórmula de Schwartz, mientras que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el gammagrama y la colección de orina de 24 horas.

Por lo anterior, consideramos que la colección de orina de 24 horas continúa siendo un método útil y confiable en el seguimiento de los pacientes con trasplante renal.

BIBLIOGRAFIA

1. Gustavo Gordillo Paniagua, Ramón A Exeni, Jorge de la Cruz. Nefrología pediátrica, Editorial Elsevier, 2ª Edición 2003, capítulo 3 pp 27-31
2. Jonson Feechally, Richard Johnson Comprehensive Clinical Nephrology, Editorial Elsevier, 2ª edición 2005 capítulo 3 pp 3.1-3.6
3. Behrman, Kliegman, Jensen, Nelson Tratado de Pediatría, editorial Elsevier, 17ª Capitulo 500 pp 1731-1734
4. Medeiros-Domingo M, Romero-Navarro B, Valverde-Rosas S, Delgadillo R, Varela-Fascinetto G, Muñoz-Arizpe R. [Renal transplantation in children]. Rev Invest Clin. 2005 Mar-Apr;57(2):230-6.
5. www.cenatra.gob.mx
6. Crew RJ, G Markowitz, Randhakisharan. Therapeutic options in BK virus associated interstitial nephritis. International society of Nephrology. 2006 Nov; 70 399-402
7. Eun Jeong Kwak, Regis A. Vilchez, Parmjeet Randhawa, Ron Shapiro, Janet S. Butel, and Shimon Kusne. Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients. Clinical infectious disease. 2002; 35:1081-7.
8. Humar A, Michaels M. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. Am J Transplant. 2006 Feb; 6(2): 262-74
9. Randhawa PS, Demetris AJ, Nephropathy due to polyomavirus type. BK, N Engl J Med 2000; 342:1361-3.
10. Arthur RR, Shan KV, Charache P, Saral R. BK and JC virus infections in recipients of bone marrow transplants. J Infect Dis 1988; 158:563-9.
11. Womer KL, Meier-Kriesche HU, Patton PR, Dibadj K, Bucci CM, Foley D, et al. Preemptive retransplantation for BK virus nephropathy: successful outcome despite active viremia. Am J Transplant. 2006 Jan;6(1):209-13.
12. Leung AY, Chan M, Tang SC, Liang R, Kwong YL. Real-time quantitative analysis of polyoma BK viremia and viruria in renal allograft recipients. J Virol Methods. 2002 May; 103(1):51-6.
13. Khamash HA, Wadei HM, Mahale AS, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG, et al. Polyomavirus-associated nephropathy risk in kidney transplants: the influence of recipient age and donor gender. Kidney Int. 2007 Jun; 71(12):1302-9.
14. Mariat C, Alamartine E, Berthoux F. Measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med. 2006 Sep 7;355(10): 1068-9
15. Van Rossum LK, Mathot RA, Cransberg K, Zietse R, Vulto AG. Estimation of the glomerular filtration rate in children: which algorithm should be used? Pediatr Nephrol. 2005 Dec; 20(12):1769-75.
16. Lyon K, Van Rossum, Roan A.A. Mathot, Karlien Cransberg, Robert Zietse. Estimation of the glomerular filtration rate in children. 2005; June 20:1769-775
17. Hellerstein S, Alon U, Warady BA. Creatinine for estimation of glomerular filtration rate. Pediatr Nephrol. 1992 Nov;6(6):507-11.
18. Sorof JM, Goldstein SL, Brewer ED, Steiger HM, Portman RJ. Serial estimation of glomerular filtration rate in children after renal transplant. Pediatr Nephrol. 1999 Nov; 13(9):737-41
19. Seikaly MG, Browne R, Bajaj G, Arant BS, Jr. Limitations to body length/serum creatinine ratio as an estimate of glomerular filtration in children. Pediatr Nephrol. 1996 Dec;10 (6):709-11

20. Zappitelli M, Joseph L, Gupta IR, Bell L, Paradis G. Validation of child serum creatinine-based prediction equations for glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol.* 2007 Feb; 22(2):272-81
21. Mariat C. et al. Equations used to predict glomerular filtration rate perform poorly in kidney transplant recipients. *Am J. Transplant* 5:2698-2703
22. Leger F, Bouissou F, Coulais Y, Tafani M, Chatelut E. Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2002 Nov; 17(11):903-7.
23. Mariat C. et al. Predicting glomerular rate in Kidney Transplantation: are the K/DOQUI guidelines applicable? *Am. J. Transplant* 5:2698-2703
24. Saleem M, Florkowski CM, George PM, Woltersdorf WW. Comparison of two prediction equations with radionuclide glomerular filtration rate: validation in routine use. *Ann Clin Biochem.* 2006 Jul; 43(Pt 4):309-13.
25. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem.* 2002 Mar ;39(Pt 2):89-104.
26. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2006 Jul; 70(1):204-10.
27. Foster J, Reisman W, Lepage N, Filler G. Influence of commonly used drugs on the accuracy of cystatin C-derived glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol.* 2006 Feb; 21(2):235-8.
28. Poge U, Gerhardt T, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients. *Am J. Transplant.* 2005 Jun; 5(6):1306-11.
29. White C, Akbari, N. Hussain, Dinh Laurent, Filler Guido. Estimating Glomerular Filtration rate in Kidney Transplantation: a comparison between serum creatinine and Cystatin C-based Methods. *J Am Soc. Nephrol.* 2005 16: 3763-3770.
30. Edward B, Silberstein. Ryan J. Prevalence of Adverse Reactions in Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1996; 37:185-192
31. Hjorth L, Wiebe T, Karpman D. Correct evaluation of renal glomerular filtration rate requires clearance assays (iohexol). *Pediatr Nephrol.* 2002 Oct;17(10):847-51.
32. Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Centemeri E, Carrara F, Pellegrino M, et al. Performance of different prediction equations for estimating renal function in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2004 Nov; 4(11):1826-35.
33. Schwartz GJ, Furth S, Cole SR, Warady B, Munoz A. Glomerular filtration rate via plasma iohexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. *Kidney Int.* 2006 Jun; 69(11):2070-
34. Sheiner LB, Beal ST. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinetics Biopharm* 1981; 9:503-512