



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

TESIS

**Evaluación de la función renal en receptores
 pediátricos de trasplante hepático a largo plazo.
 ¿Qué método utilizar?**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. CAROLINA RUBIO CALVA

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Gustavo Varela Fascinetto



MÉXICO, D. F. Febrero de 2013



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.



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



DRA. REBECA GÓMEZ-CHICO VELASCO

Directora de Enseñanza y Desarrollo
Académico

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Gustavo Varela Fascinetta'.

DR. GUSTAVO VARELA FASCINETTO

Director de Tesis



MÉXICO, D. F. FEBRERO 2013

Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
Departamento de Trasplantes

Evaluación de la Función Renal en receptores pediátricos de trasplante hepático a largo plazo. ¿Qué método utilizar?

Dr. Gustavo Varela Fascinetto
Investigador Principal
Jefe de Departamento de Trasplante
Director del Programa de Trasplante Hepático

Dr. José Alejandro Hernández Platas
Investigador Asociado
Médico Adscrito al Depto. de Trasplante
3

Dra. Herlinda Vera
Co-Autor
Jefa del Departamento de Medicina Nuclear

Dra. Briceida López Martínez
Co-Autor
Jefa del Laboratorio Clínico

Dra. Carolina Rubio Calva
Investigador Asociado
Residente de tercer año de Pediatría

DEDICATORIA:

“...La vida no se mide por las veces que respiras sino precisamente por aquellas personas que nos dejan sin aliento...”

A mi familia Ricardo Rubio Carbajal, María del Carmen Calva Sainz y Valentina Rubio Calva que han sido el motor de éste maravilloso viaje que llamamos vida.

Al Dr. Gustavo Varela Fascinetta por su apoyo, constancia, y contagio de ser ejemplo de perfección y dedicación absoluta.

Í N D I C E

I. ANTECEDENTES.....	7
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
III. JUSTIFICACIÓN.....	10
IV. OBJETIVO GENERAL.....	11
V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
VI. MARCO TEÓRICO.....	13
VII. METODOLOGÍA.....	18
VIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	20
IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	21
X. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.....	22
XI. RESULTADOS.....	23

XII. DISCUSIÓN.....	27
XIII. CONCLUSIONES.....	30
XIV. BIBLIOGRAFÍA.....	31
XV. ANEXOS.....	32
XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	38

I. ANTECEDENTES

El trasplante de órganos sólidos ha tomado una gran importancia en la última década. Ha incrementado notablemente el porcentaje de sobrevida en los pacientes que anteriormente se encontraban desahuciados. Sin embargo, las complicaciones que se presentan posterior a éste, también han ido evolucionando, tomando un grado de complejidad cada vez mayor ⁽¹⁻³⁾.

Dentro de éstas complicaciones, una de las más estudiadas y documentadas es la insuficiencia renal crónica en pacientes con trasplante hepático ⁽¹⁻³⁾. La Fundación Nacional de Nefrología define la insuficiencia renal crónica como una tasa de filtración glomerular menor de 60mL/ min por 1.73m² ^(1,2-4). Los valores de referencia para clasificar el grado de insuficiencia renal crónico terminal son los siguientes:

- Estadio 1: Normal TFG (>90ml/min por 1.73m²)
- Estadio 2: TFG entre 60 y 89 mL/min por 1.73m²
- Estadio 3: TFG entre 30 y 59 mL/min por 1.73m²
- Estadio 4: TFG entre 15 y 29mL/min por 1.73 m²
- Estadio 5: TFG menor de 15 mL/min por 1.73m²

Se ha documentado que hasta un 14% de los receptores pediátricos de trasplante hepático a largo plazo desarrollan insuficiencia renal crónico terminal ⁽³⁻⁵⁾. Ésta suele ser silenciosa ya que los síntomas con frecuencia no se presentan durante el mismo periodo de tiempo, ni en el mismo grupo etario, por lo que el diagnóstico y control de la enfermedad resulta difícil ^(2,4,5).

Hasta el momento, no se ha documentado con certeza la fisiopatogenia de ésta. Mucho se han investigado las posibles causas del desarrollo de la enfermedad. Una de las principales teorías es el uso de los inhibidores de calcineurina 7(tacrolimus y ciclosporina), sin embargo hasta el momento no se ha

documentado ^(1,2,5,6). Por otro lado, no se han descartado otros factores dentro de la misma, como son el uso de medicamentos nefrotóxicos, infecciones virales (Virus BK), daño renal pre existente, etc.

Desde hace ya varios años, se ha identificado el problema de la insuficiencia renal crónica asociada al trasplante hepático como una complicación a largo plazo, sin embargo, ha resultado un reto, el lograr identificar y estandarizar una prueba diagnóstica, universalmente aceptada que evalúe la función renal de manera temprana, no invasiva, de bajo costo , simple y reproducible. Hasta el momento, se ha puesto especial atención en la investigación de diferentes métodos diagnósticos para abordaje de la función renal (FR) que identifiquen el daño renal que se presenta ⁽⁶⁻⁸⁾. Existen diferentes métodos para estudiar el funcionamiento renal. Dentro de éstos , la tasa de filtración glomerular (TFG) es uno de los indicadores más utilizados para el diagnóstico y seguimiento de la Insuficiencia Renal Aguda y Crónica ⁽⁷⁻⁹⁾ . La estimación de la misma, se puede realizar por distintos métodos. Dentro de éstos, los más utilizados son:

1.- Gammagrama Renal

2.- Creatinina sérica y fórmulas derivadas:

- Schwartz
- Crockcroft- Gault,
- MDRD(Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal),
- CKD-Epi (Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal

Crónica), 3.- Recolección de orina de 24 horas

4.- Cistatina C sérica y fórmulas derivadas:

- Filler et al (CKiD) : Grupo de edad de 6 a 14.8 = $66.22 [1/\text{CysC}]^{0.777}$
- Grubb et al (CKiD) : Menores de 18años = $68.06 [1/\text{CysC}]^{0.781} [0.966]^{1(\text{edad} < 14)}$

El Gammagrama renal es considerado el estándar de oro para medir la tasa de filtración glomerular, sin embargo, éste es un estudio invasivo, costoso y que requiere en muchas circunstancias el uso de anestesia general dada la edad del paciente. Con el paso del tiempo, se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos que demuestran una alta sensibilidad y especificidad y que pudieran lograr, si no bien sustituir al gammagrama, realizar pruebas en menores intervalos de tiempo con el afán de disminuir gastos y procedimientos invasivos en el paciente con resultados semejantes ⁵⁻⁶⁻⁷.

En este estudio, se compararan diferentes métodos diagnósticos de la TFG para evaluarla función renal en receptores pediátricos de trasplante hepático.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

El desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal en los receptores de trasplante hepático a largo plazo es una complicación devastadora, que acorta la sobrevida y deteriora la calidad de vida de estos pacientes. En su seguimiento en la consulta externa, la determinación de la creatinina sérica es un método muy burdo de evaluar la función renal y el gammagrama renal, considerado el estándar de oro, tiene muchos inconvenientes, por lo que contar con un método sencillo, no invasivo, barato y efectivo para evaluar la tasa de filtración glomerular (TFG) puede ayudar a la temprana detección del deterioro de la función renal, implementar estrategias de diagnóstico y tratamiento oportunas y de ésta manera mejorar la sobrevida y calidad de vida de éstos pacientes.

III. OBJETIVO GENERAL:

Estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) con el objetivo de determinar cuál de éstos estudios tiene:

- El menor costo
- El menos invasivo
- Simple
- Reproducible
- Resultados de tasa de filtración glomerular (TFG) equiparables al gammagrama.

Los diferentes métodos diagnósticos que se compararán :

- Gamagrama renal (Estándar de Oro) con medio de contraste ácido dietilenetriaminepentaacetico (DPTA).
- Recolección de orina de 24hrs y depuración de creatinina
- Creatinina Sérica y Fórmula de Schwartz (TFG= $0.413 [\text{Talla/ Scr }]$)
- Cistatina C Sérica Y fórmulas
 - Filler et al (CKiD) : Grupo de edad de 6 a 14.8 = $66.22 [1/\text{CysC}]^{0.777}$
 - Grubb et al (CKiD) : Menores de 18años = $68.06 [1/\text{CysC}]^{0.781} [0.966$

¹(edad <14)

IV. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Implementar la determinación de Cistatina C sérica para el cálculo de la tasa de filtración glomerular en receptores pediátricos de trasplante hepático.
- Identificar oportunamente a los pacientes que presentan falla renal asociada, para tratamiento oportuno.
- Identificar la incidencia y prevalencia de falla renal asociada a pacientes con trasplante hepático a largo plazo en nuestra población.

V. MARCO TEÓRICO:

La enfermedad renal crónica terminal es una condición crónica degenerativa que afecta a ambos riñones. No existe hasta el momento una causa específica en el receptor de trasplante hepático ya que es multifactorial. Se caracteriza por ser irreversible y degenerativa, con un tiempo mayor de 90 días en el cual se presenta una disminución significativa en su función.

Uno de los métodos más utilizados hasta el momento para reflejar la función de los riñones de manera sencilla y rápida es la determinación de la tasa de filtración glomerular (TFG). Dentro de los diferentes estudios que la miden, se encuentran principalmente por ser los más utilizados: Gammagrama renal, depuración de creatinina en orina de 24hrs, distintas fórmulas que se han investigado como: Fórmula de Schwartz ($TFG = 0.413 [Talla / Scr]$), Crockcroft- Gault, MDRD (Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal), CKD-Epi (Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal Crónica), recolección de orina de 24 horas y la cistatina C sérica y fórmulas derivadas - Filler et al (CKiD) : Grupo de edad de 6 a 14.8 = $66.22 [1/CysC] 0.777$ y Grubb et al (CKiD) : Menores de 18años = $68.06 [1/CysC] 0.781 [0.966 1(edad <14)]^{(10-12)}$.

La determinación de la TFG continúa siendo un reto en la población pediátrica. En los últimos años se ha puesto especial atención en ésta ya que ha incrementado la tasa de complicaciones asociadas al desarrollo de insuficiencia renal crónica en pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Existen varios estudios realizados hasta el momento que comparan los diferentes métodos diagnósticos para medir la TFG de una manera accesible y sencilla sin perder de vista la sensibilidad y especificidad de la prueba.

Dentro de éstas investigaciones, los resultados obtenidos hasta el momento son: El estudio de Staples *et al.* (2010) y Tsampalieros *et al.* (2011), donde se encuentra que la fórmula de Schwartz modificada posee una mejor detección que

la determinación de creatinina sérica ya que agrega la talla del paciente que individualiza cada caso. Sin embargo, no se deja de sobreestimar hasta en un 11% la función renal, ya que la creatinina sérica depende de la edad, género y masa muscular de cada paciente. Así mismo, se han realizado estudios prospectivos (Boban P, et al , 2011), comparando la fórmula de Schwartz, con la depuración de creatinina y la determinación de cistatina C, donde se ha encontrado que la cistatina C es un marcador más exacto con detección temprana de la falla renal en la población pediátrica que los otros dos métodos e incluso se menciona que en varios centros ésta es un estudio de rutina establecido para la detección de insuficiencia renal.

Hasta el momento se continúan los trabajos realizados para obtener la estandarización universal de una prueba económica, sencilla, y reproducible que detecte de manera temprana la falla renal crónica que resulte equiparable al gammagrama renal, que hasta el momento es considerado el estándar de oro. Con la finalidad de un tratamiento oportuno que no deteriore la sobrevida de éstos pacientes que se consideran de alto valor dentro de la población.

En este estudio se compararán los 4 métodos más utilizados universalmente y accesibles dentro del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Cada uno posee ciertas ventajas y desventajas, éstas se mencionarán a continuación:

Gammagrama Renal: Es considerado el estándar de oro. La técnica actual consiste en utilizar una pequeña cantidad de ácido dietilenetriaminepentaacético (DTPA) estimando la TFG de manera rápida y precisa en cada riñón. La prueba tan sólo necesita 60 minutos por paciente y no requiere muestra sérica o de orina para realizarse. Proporciona información detallada acerca de funciones renales particulares (velocidad de filtración glomerular que refleja la cantidad de sangre que el riñón filtra). El DTPA es una solución orgánica, soluble con un peso menor de 500 KDa a nivel molecular que se estabiliza con el pH fisiológico. Es completamente filtrado en los glomérulos, no se sintetiza, destruye, reabsorbe o

secreta por los túbulos renales. Es inerte y no se une significativamente a las proteínas del plasma. Posee una sensibilidad y especificidad del 98%, y no es operador dependiente. Sin embargo, resulta difícil encontrar hospitales que cuenten con un área especializada de medicina nuclear, así como con el aparato correcto para que realizar el estudio. Se necesita contar con personal experto para la interpretación del mismo (Especialidad en Medicina Nuclear) y la experiencia necesaria para la realización adecuada de éste. Se utiliza radiación, que a pesar de ser en pequeña cantidad, no se pueden sobre estimar los efectos tóxicos de la misma. Tiene un costo de aproximado de entre 400 y 750 pesos aunado al costo de la utilización del equipo. El tiempo requerido es de 60 minutos , aproximadamente, el cual es considerable ya que es necesario mantener al paciente tranquilo para realizarlo ⁽¹⁸⁾ .

Depuración de creatinina en orina de 24 horas: la depuración de creatinina en orina de 24 horas es un método sumamente utilizado ya que es simple y económico. No obstante, es un método inexacto, el cual sobre estima la TFG ya que ésta es filtrada libremente a través de los glomérulos y del túbulo proximal. En modelos más actuales, la creatinina sérica se incluye, utilizando la reacción de Jaffe posterior a la desproteínización , eliminando el efecto seudo –cromático de las proteínas. El primer método automatizado utiliza la diálisis de las membranas para prevenir la intervención de las proteínas del plasma. Actualmente se utiliza (método enzimático) un analizador que no diluye el suero con el plasma, por lo que se produce una diferencia positiva en mol/L de creatinina comparado con métodos anteriores. El utilizar orina, disminuye considerablemente las proteínas por su característica de prácticamente no contar con ellas, pero se debe recolectar por 24 horas y DEPENDE de la recolección exacta y adecuada de la misma para su adecuada interpretación sin sesgos. Es considerado un estudio viable y es utilizado para la monitorización y el seguimiento de enfermos renales; sin embargo, no se deja de aceptar las limitaciones y cifras inexactas del mismo ⁽⁹⁻¹¹⁾ .

Fórmula de Schwartz: en 1970 se creó la fórmula de Schwartz, la cual se utiliza para estimar la TFG en niños, utilizando la creatinina sérica, la estatura (talla en centímetros) y una constante empírica que se establece según criterios de edad. La utilización de esta fórmula resulta complicada para el laboratorio, ya que se deberá clasificar al paciente correctamente para elegir la constante aplicada en la ecuación lo que resulta difícil y en muchas ocasiones se presentan errores para el mismo ⁽⁶⁻⁷⁾. Dentro de esta fórmula se han realizado diversas modificaciones para disminuir la serie de sesgos que posee. La nueva fórmula establecida, consta de una sola constante sin modificarse por edad, con lo que se ha demostrado una mejoría en cuanto a la exactitud de la prueba. La fórmula utilizada es $0.413 \text{ (talla/creatinina sérica)}^{(7)}$. Sin embargo, la determinación de creatinina sérica, posee varias limitaciones a pesar de ser el método más utilizado. Esta depende de la edad, el género y masa muscular de cada paciente, por lo que suele retrasar la identificación temprana de la falla renal que se va desarrollando paulatinamente. Generalmente sobreestima la TFG de 12 a 33ml/min/1.73m² comparado con otros métodos más exactos. Además la masa muscular juega un papel importante en pacientes tanto obesos como desnutridos, que es un problema frecuente en México. Suele ser un método simple, económico y reproducible, pero no identifica de manera temprana la falla renal que se desarrolla ^(7-10, 13-14).

Determinación de N-Cistatina , Cistatina C sérica : se ha demostrado, tras diversos trabajos de investigación que ésta puede ser una alternativa para la estimación de la tasa de filtración glomerular de manera temprana y exacta. A diferencia de la fórmula de Schwartz y la depuración de creatinina es independiente de la edad, sexo y masa muscular de los niños. Es una proteína de bajo peso molecular (13kDa) formada de 120 amino ácidos, producida por todas las células nucleadas de manera constante. Es completamente reabsorbida y catabolizada en el túbulo proximal. Su producción es constante por lo que se considera un marcador idóneo para la filtración glomerular ya que ésta no se ve afectada en infecciones, enfermedades hepáticas o inflamatorias ^(11, 13-14). La cistatina C se mide en el laboratorio por un inmunoensayo homogéneo

automatizado en un Nefelómetro BN Pro-spec de Siemens 10. El ensayo utiliza como reactivo partículas de poliestireno revestidas con anticuerpos frente a la proteína. Éstas partículas se aglutinan cuando son mezcladas con muestras que contienen cistatina C y dispersan la luz con una intensidad proporcional a la concentración del analito ⁽¹³⁾ .

Con éste método nefelométrico se ha encontrado un intervalo de referencia para la concentración de cistatina C en suero en adultos de 0.51 a 0.98mg/L. En recién nacidos, los valores de ésta proteína son el doble de los de los adultos y entre uno y 12 meses de edad el valor medio es de 0.95 mg/L. La concentración es ya constante en niños mayores de un año y similar a los adultos. Posterior a la obtención de la misma, se han desarrollado a través del tiempo fórmulas para su estimación e interpretación con respecto a la tasa de filtración glomerular. Existe la fórmula más completa hasta el momento la cual utiliza, no sólo la creatinina sérica, sino el nitrógeno ureico, talla, sexo y cistatina C ($TFG:ml/min \text{ por } 1.73m^2 = 39.1 [talla(m)/ CreaS (mg/dl)]^{0.294} [30/ BUN (mg/dl)]^{0.169} [1.099]^{hombres} [talla(m)/ 1.4]^{0.188}$. Sin embargo, resulta de la combinación de diversos métodos que se incluyen dentro de ésta. Las 2 más utilizadas hasta el momento para niños, tomando en cuenta solamente la cistatina C son:

- Filler et al (CKiD) : Grupo de edad de 6 a 14.8 = $66.22 [1/CysC]^{0.777}$
- Grubb et al (CKiD) : Menores de 18años = $68.06 [1/CysC]^{0.781} [0.966]^{1(edad <14)}$

Una vez obtenida la cifra, se realiza su interpretación y clasificación del paciente. (Ver Anexo 2). Éste método es sencillo, de bajo costo (costo del reactivo), reproducible, y poco invasivo ya que sólo requiere de la toma de una muestra sérica en tubo seco de 3 ml para realizarse. Los resultados se obtienen el mismo día sin prolongar el inicio del tratamiento.

VI. METODOLOGÍA:

Tipo de Estudio: comparativo, observacional, transversal, en una población piloto de pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Se realizará el estudio dentro del Departamento de Trasplantes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con la colaboración del departamento de Medicina Nuclear y Laboratorio Central. Se utilizarán los instrumentos necesarios para efectuar las pruebas seleccionadas que serán realizadas por personal capacitado.

La población estará formado por 13 pacientes pediátricos en los que se ha realizado un trasplante hepático y que se encuentran con tratamiento inmunosupresor pertinente desde la realización del procedimiento hasta la fecha.

A cada uno de los pacientes, se les realizará las 4 pruebas para determinar la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) de manera simultánea. Es decir, el mismo día se realizarán las 4 pruebas diagnósticas incluidas en la evaluación.

Se citará al paciente por la mañana (7:00am) :

- Recolección de orina en 24 horas: Se solicita al paciente, comenzar la recolección de orina por la mañana, un día previo a la cita en el hospital. Se deshecha la primera orina de la mañana, y posteriormente se recolectará TODA la orina a lo largo del día hasta la última orina de la mañana siguiente. Es importante, aclarar que NO SE DEBE PERDER ningún mililitro de la misma para realizar adecuadamente el estudio.

Se deberá llevar la muestra para efectuar la determinación de la depuración de creatinina en orina de 24 horas. Se entregará a laboratorio central donde se recibirá la muestra y se procesará.

Posteriormente se tomará 1 tubo rojo seco, 5 ml que serán usados para: 1. Pruebas de Función Renal (determinación de creatinina sérica, nitrógeno ureico (BUN) y ácido úrico). 2 Determinación sérica de cistatina C . Éste se centrifugará para separar el suero que se congelará a menos 70 grados y se irán corriendo conforme se vayan tomando.

Se medirá la talla correctamente del paciente, sin zapatos, con los pies pegados a la pared, en posición recta, con la cabeza viendo al frente, trazando un ángulo de 90 grados con respecto a la pared. Así mismo, se pesará a cada uno de los pacientes en la misma báscula que se encuentra en el departamento de Medicina Nuclear.

Posterior a la toma de muestras se enviará al departamento de Medicina Nuclear (primer piso del edificio Federico Gómez) , donde se realizará el Gammagrama Renal (previa canalización del paciente, con un Jelco Amarillo para administración de medio de contraste.). : Se realiza la prueba con un aparato Symbia T-16, Gamma cámara híbrida, Siemens. Software GFR, ^{55}Ca $^{99\text{Tc}}$ DTPA. Durante 1 hora, (60 minutos), una imagen cada segundo por 60 segundos y una imagen cada 15 segundos por 29 minutos, como se encuentra estandarizada la prueba.

Una vez obtenidos los resultados de las pruebas se realizará el análisis metodológico y estadístico para lograr identificar las variables de error y los sesgos que existen y así realizar el estudio posteriormente a los 50 pacientes, con el mínimo margen de error posible.

VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Dentro de las limitaciones del mismo encontraremos la falta de supervisión de la recolección de orina. Éste método requiere precisión en el momento de la recolección ya que cada mililitro perdido significará una alteración en el resultado

Dentro del gammagrama renal, se deberá considerar que a pesar de solicitar al paciente una adecuada hidratación, éste puede acudir sin la adecuada ingesta de líquidos y modificar de manera considerable el estudio.

Aquellos pacientes que aún no tienen control de esfínteres voluntarios, se deberán internar y colocar una sonda urinaria para recolectar cada mililitro de orina, por lo que esto resulta incómodo para el mismo, así como una estancia hospitalaria de al menos 24 horas para cumplir la recolección y el mismo día realizar el gammagrama y la toma de productos (Cistatina C, creatinina sérica) generando un costo hospitalario por cada internamiento.

Se deberá tomar en cuenta la dificultad para localizar a algunos pacientes, ya que más del 70% de los mismos no es residente de la Ciudad de México y su posición socioeconómica es clase baja, por lo que se intentará realizar el estudio acorde a las citas para revisión de paciente, evitando así un gasto extra para ellos.

IX . CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Este protocolo de investigación se considera de riesgo mayor a mínimo.

Se realizará el estudio dentro del Departamento de Trasplantes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con la colaboración del departamento de Medicina Nuclear y Laboratorio Central. Se utilizarán los instrumentos necesarios para efectuar las pruebas seleccionadas que serán realizadas por personal capacitado.

(Ver Formato de Ética).

Las pruebas diagnósticas a realizar serán las siguientes:

- Depuración de creatinina en orina de 24 hrs (Laboratorio Central Clínico)
- Cistatina C sérica (Laboratorio Central Clínico)
- Determinación de Fórmula Schwartz (Laboratorio Central Clínico)
- Gamagrama Renal (Departamento de Medicina Nuclear).

X. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD:

La toma de muestras (sangre) se llevará acabo en el área de Laboratorio Central, segundo piso del Edificio “Federico Gómez”, el cual se realiza en las áreas de toma de muestras. Se realizará por personal capacitado, el cual posteriormente desechará el material utilizado según los lineamientos del laboratorio clínico.

Los punzocortantes y material de desecho se colocarán y separarán por bolsas (ya clasificadas por RPBI) y botes, que se estarán retirando frecuentemente por el personal de RPBI, para su desecho definitivo.

(Ver Formato de Bioseguridad).

XI. RESULTADOS :

Se estudiaron un total de 13 pacientes, de los cuales a cada uno se le realizaron las 4 pruebas mencionadas anteriormente. Donde pudimos observar lo siguiente:

Tabla 1. Tasa de filtración glomerular con el Gammagrama Renal:

ESTADIO	NUMERO DE PACIENTES
I	0
II	9 (69.2%)
III	2 (15.2%)
IV	2 (15.2%)
V	0

Al realizar el gamagrama renal ninguno de los pacientes tuvo una TFG dentro de los valores normales de referencia para estadio I ($>90\text{ml/min por } 1.73\text{m}^2$) . La mayoría se clasificó dentro del estadio II que comprende un parámetro de $60-89\text{ml/min por } 1.73\text{m}^2$, con un promedio entre $60-70\text{ml/min por } 1.73\text{m}^2$. Encontramos dos pacientes con una TFG entre $30-59\text{ml/min por } 1.73\text{m}^2$ y 2 mas en el estadio IV que se traduce en una TFG de $15-29\text{ml/min por } 1.73\text{m}^2$.

Dentro de los resultados obtenidos por la fórmula de Schwartz decidimos utilizar la fórmula modificada ⁽¹⁰⁾ (K 0.413 todas las edades) , así como compararla con la que utiliza diferentes constantes por grupo de edad, donde observamos una sobre estimacion de ambas fórmulas, siendo aún más significativa en la segunda. Se obtuvo un promedio de TFG de $119\text{ml/min por } 1.73\text{m}^2$ con la fórmula modificada y $156\text{ml/min por } 1.73\text{m}^2$ por constante de edad. Con la menor TFG captada de $39\text{ml/min por } 1.73\text{m}^2$ por fórmula modificaday $52\text{ml/min por } 1.73\text{m}^2$ por constante de edad clasificando en estadio III sin llegar a un estadio IV.

Tabla 2. Tasa de filtración glomerular por fórmulas de Schwartz en ambos métodos:

ESTADIO	FÓRMULA DE SCHWARTZ ESTANDARIZADA (0.413)	FÓRMULA DE SCHWARTZ POR CONSTANTE DE EDAD
I	8 (61.5%)	11 (84.6%)
II	4 (30.7%)	1 (7.6%)
III	1 (7.6%)	1 (7.6%)
IV	0	0
V	0	0

La depuración de creatinina en orina de 24 horas demostró resultados similares a los del gamagrama , con valores esperados para la edad en sólo un paciente.

Tabla 3. Función Renal de acuerdo a la depuración de creatinina en orina de 24hrs:

ESTADIO	DEPURACION DE CREATININA EN 24HRS
I	1(8.3%)
II	7(58.3%)
III	4 (33.3%)
IV	0
V	0

* Se tomaron en cuenta parámetros de depuración de creatinina en orina de 24hrs según la edad del paciente (Ver Anexo 1)

Al analizar los valores de Cistatina C observamos dentro de la tabla que solamente 3 pacientes se encuentran con una TFG mayor de 90ml/min por 1.73m² que se traduce en un valor menor de 0.85mg/l con el N Latex basados en la fórmula de Gribb et al y Filler et al de TFG para población pediátrica.

Tabla 4. Tasa de filtración glomerular de acuerdo a Cistatina C:

ESTADIO	No. de Pacientes
I	3 (23.7%)
II	8 (61.5%)
III	2 (15.3%)
IV	0
V	0

Se incluyen 2 tablas donde comparamos los 4 estudios que se realizaron, donde se observa la similitud de la prueba de Cistatina C con la determinación de la TFG por el gammagrama, así como la sobreestimación de las misma por los otros métodos. En la tabla 6, podemos apreciar de manera individual cada uno de los pacientes y comparar los resultados individuales, mencionando que existen algunos muy discordantes, como el caso de la paciente no. 1, en la que se menciona en la discusión las variables de error que explican dicha discrepancia de resultados.

Tabla 5. Comparativa de los diferentes resultados obtenidos por los 4 métodos utilizados.

ESTADIO	Gammagrama	Schwartz Modificada	Schwartz por edad	Depuración de Creatinina	Cistatina C Sérica
I	0	8 (61.5%)	11 (84.6%)	1(8.3%)	3 (23.7%)
II	9 (69.2%)	4 (30.7%)	1 (7.6%)	7(58.3%)	8 (61.5%)
III	2 (15.2%)	1 (7.6%)	1 (7.6%)	4 (33.3%)	2 (15.3%)
IV	2 (15.2%)	0	0	0	0
V	0	0	0	0	0

Tabla 6. Comparativa de TFG por los 4 métodos utilizados en cada uno de los pacientes.

PACIENTE	GAMMAGRAMA	SCHWARTZ MODIFICADA	SCHWARTZ POR EDAD	DEPURACION DE CREATININA	CISTATINA C SÉRICA
1	19.5ml/min	118	200	79.63	92ml/min
2	64.1ml/min	143	190.6	32.56	90ml/min
3	64.4ml/min	80	136.5	59.45	63ml/min
4	73.5ml/min	130	172.7	42.84	69ml/min
5	66.7ml/min	100	132.8	36.68	68ml/min
6	72.1ml/min	106	180.6	63.14	69l/min
7	83.8ml/min	103	137.5	26.07	84ml/min
8	41.3ml/min	76	100.8		61ml/min
9	68.3ml/min	11	151.5	38.41	71ml/min
10	25.9ml/min	39	52	17.35	44ml/min
11	64ml/min	74.3	126	107.93	66ml/min
12	66.5ml/min	141.7	188.8	59	70ml/min
13	33ml/min	49.56	84	21.22	40ml/min

XII. DISCUSIÓN:

La necesidad de un método barato, menos invasivo, simple, reproducible y con TFG equiparables al estándar de oro es cada vez más apremiante y necesario ya que en muchas ocasiones no contamos con los recursos suficientes para poder realizar la prueba más específica y sensible según la literatura por diferentes razones como el costo, falta de material, personal capacitado y estado general del paciente. Esto nos ha llevado a utilizar métodos menos exactos que reflejan tardíamente alteraciones en la función renal, cuando ésta se encuentra considerablemente afectada y donde a pesar de iniciar el tratamiento el pronóstico es más sombrío.

Los métodos alternativos demuestran un daño renal en etapas avanzadas. La fórmula de Schwartz a pesar de haber sido modificada, sobre estima de manera importante la función renal evitando la detección temprana y tratamiento oportuno de la patología. Dentro del estudio, observamos cómo de manera significativa minimiza la disminución de la TFG incluso, clasificándola de manera normal cuando los pacientes ya cuentan con una afectación en su función, que si bien no es de un estadio avanzado, no deja de ser importante la detección en estadios tempranos para su tratamiento. Con la fórmula estandarizada, demostramos que de los 13 pacientes estudiados, 61.5% (8 pacientes) se encuentran dentro del estadio I y con la constante de edad son 84.6% (11 pacientes) observando claramente que la fórmula por constante de edad, además de estar en desuso sobre estima la función renal de una manera significativa y a pesar de utilizar una constante estandarizada ésta no deja de reportar un margen de error importante cuando lo comparamos con el estándar de oro donde no se reportó ningún paciente con TFG normal.

Cuando analizamos la depuración de creatinina en orina de 24 horas, éste método resulta ser uno de los más utilizados. De los 12 pacientes analizados, solamente 1 se reporta dentro de sus parámetros normales, por lo que se acerca más a lo que expresa nuestro estándar de oro y lo que dice la literatura. Sin embargo, los

valores de referencia se encuentran divididos por edad, su rango es amplio y si observamos no nos habla de una cifra exacta que nos pueda orientar en un estadio temprano. Además, nos resulta engorroso y de alguna manera también muy inexacto, ya que no se puede supervisar de manera continua la recolección de la misma, por lo que los resultados varían de un paciente a otro. Incluso dentro de nuestro estudio a pesar de contar con 13 pacientes, una de ellas no se le realizó ésta prueba, ya que al ser foránea no le permitieron pasar más de 100ml de orina por avión. Y en el caso de querer realizar este estudio con los 50 pacientes que se cuenta en la base de datos se tendría que hospitalizar a aquellos que no tuvieran control de esfínteres ya que la recolección tendría que ser con una sonda urinaria para asegurar la exactitud del método. Significando un costo extra al hospital por internamiento de al menos 24 horas para su recolección y realización del gammagrama renal.

Continuando con la Cistatina C, si nosotros realizamos una comparación de los resultados obtenidos con el gammagrama renal y con ésta podemos observar que ambos coinciden en resultados. Si bien existe una variación en cuanto al 7.7% acerca del estadio II y su clasificación, refleja la función renal que con otros métodos resultaría normal como ya hemos analizado anteriormente. Con esto podemos observar que la cistatina C es un método equiparable, barato, sencillo y no invasivo que semeja al estándar de oro. Si analizamos con detenimiento, una diferencia significativa sería que en el caso de nuestro estándar de oro, éste detectó a 2 pacientes en estadio IV, los cuales para la cistatina C se encuentran en estadio III, no obstante podemos argumentar varios factores que pueden llegar a sesgar y alterar de alguna manera el resultado de nuestro estándar de oro. Dentro de éstos encontramos la falta de hidratación en el paciente, siendo éste un factor pivote para realizar el estudio de manera correcta. No es nuevo en la literatura, que uno de los principales sesgos dentro de éste estudio es precisamente la mala O INSUFICIENTE hidratación que puede llegar a tener un paciente y con esto determinarse una TFG más baja de lo que verdaderamente el paciente posee.

Esta variable de error, la tuvimos al principio del estudio, con los primero pacientes que se les realizó la prueba ya que no comprendían la importancia de la hidratación. En el momento de realizarlo, se observa claramente la captación pobre del medio de contraste, percibiendo que a pesar del paciente referir adecuada hidratación ésta no era la adecuada. Posteriormente se vio reflejada en la TFG que reporta el estudio.

Con los primero reportes del estudio, pudimos mejorar este evento, realizando la hoja de instrucciones claras hacia el paciente, así como solicitarles la ingesta de agua durante 45 minutos antes del estudio en una cantidad no menor de 750-1000ml. Por lo que se deberá de tomar en cuenta para los estadios avanzados de la misma además de no olvidar co-relacionar los resultados con la clínica que el paciente manifieste.

XIII. CONCLUSIONES:

Podemos concluir que la Cistatina C resulta ser un método poco invasivo, barato, simple, reproducible y equiparable al estándar de oro para la detección oportuna de la disminución en la TFG en receptores pediátricos de trasplante hepático a largo plazo.

La depuración de creatinina en orina de 24 horas, a pesar de ser un método que demostró en el grupo tener congruencia con los resultados del gammagrama, representa un costo elevado y un grado de complejidad al realizar la recolección minuciosa de la orina para obtener un resultado lo suficientemente confiable, con un margen de error mínimo.

La fórmula de Schwartz a pesar de la modificación realizada, sigue siendo un método burdo e inespecífico que sobre estima la TFG evitando el diagnóstico oportuno y su abordaje.

Se deberán tomar en cuenta las variables de error presentadas en este trabajo, para realizar el estudio observacional, comparativo en los 50 pacientes obteniendo un margen de error mínimo que nos termine de demostrar la importancia de la Cistatina C en la determinación de TFG. Será importante repetir el gammagrama de aquellos pacientes en lo que no concuerde el resultado obtenido con la clínica y los otros 3 estudios, que nuevamente se realizarán de manera simultánea para cualquier sesgo que pudiera existir

XI. BIBLIOGRAFÍA:

1. Du Y, Zappitelli M, Mian A, et al. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center. *Pediatric Nephrology* 2011; 26: 267-274.
2. Ojo AO, Heldp PJ, Pork FK, et al . Chronic Renal Failure after transplantation of a nonrenal organ . *N Engl J Med* 2003; 349: 931-940.
3. Filler G, Sharma AP. High prevalence of Chronic Kidney disease in pediatric solid organ transplantation. *Pediatric Transplant* 2009 13: 7-10.
4. Filler G, Sharma AP. How to monitor renal function in pediatric solid organ transplant recipients . *Pediatric Transplant* 2008: 12: 393-401.
5. Filler G. Challenges in pediatric transplantation. The impact of chronic kidney disease and cardiovascular risk factors on long-term outcomes and recommended management strategies. *Pediatric Transplant* 2011: 15:25-31.
6. Ader JL, Rostaing L. Cyclosporin nephrotoxicity: Pathophysiology and comparison with FK-506. *Curr Opin Nephrol Hipertens*, 1998; 7: 539-545.
7. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58: 259-263, 1976.
8. Mattman A, Eintracht S, Mock T, Schick G, Seccombe DW, Hurley RM, White CT: Estimating pediatric glomerular filtration rates in the era of chronic kidney disease staging. *J Am Soc Nephrol* 17: 487-496, 2006.
9. Zapitelli M, Joseph L, Gupta Ir, Bell L, Parais G. Validation of child serum creatinine-based prediction equations for glomerular filtration rate. *Pediatric Nephrol* 22: 272-281, 2007.
10. George J., Schwartz, Muñoz Alvaro, et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 20: 629-637, 2009.
11. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens g (2002). Serum Cystatin C, is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis . *Am J. Kidney Dis* 40: 221-226.
12. Filler Guido, Lepage Nathalie et al. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by Cystatin C formula . *Pediatric Nephrology* (2003)18: 981-985.
13. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008: 73: 1008-1016.
14. Devarajan P. The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease . *Adv Chronic Kidney Dis* 2010: 17: 469-479.
15. Stevens LA, Claybon MA, Schimd CH, et al. Evaluations of the chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int* 2011: 79: 555-562.
16. Pryzbylowski P, Malyszko J. Kidney function assessed by eGFR, cystatin C and NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) in relation to age in heart allograft recipients. *Med Sci Monit* 2010:6: CR 440-CR444.
17. Hellerstein S, Berenborn M, Di Maggio S, et al. Comparison of two formulae for estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatric Nephrolo.* 19:780-784, 2004.
18. Gary F, Gates MD. Split Renal Function Testing Using TC-99m, DTPA. A Rapid Technique For Determining Differential glomerular Filtration. *Clinical Nuclear Medicine, Journal* , 1983, Vol. 8 , 400-408.

XII.

A N E X O S

Tasa de Filtración Glomerular en niños y adolescentes para depuración de creatinina en orina de 24 hrs.

EDAD	VALOR DE REFERENCIA
1 semana (hombres y mujeres)	40.6 +- 14.8
2-8 semanas (hombres y mujeres)	65.8+- 24.8
>8 semanas (hombres y mujeres)	95.7+- 21.7
2-12 años (hombres y mujeres)	133.0 +- 27.0
13-21 años (hombres)	140+- 30.0
13-21 años (mujeres)	126+- 22.0

Depuración de Creatinina en orina de 24 hrs. Modified with permission from: National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(Suppl 1):S1-S266. Table 24 (page S56). Copyright ©2002 National Kidney Foundation

VALORES DE CISTATINA C SÉRICA TRADUCIDOS EN TFG

Valores de Referencia TFG(ml/min/1.73m ²)	N Latex Cystatin C (mg/ml)
>90	< 0.85
60-89	0.86-1.25
30-59	1.26-2-34
15-29	2.35-4.16
<15	>4.16



Hospital Infantil de México, Federico Gómez.
Instituto Nacional de Salud
Departamento de Trasplantes.
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente:

Se solicita la autorización para que su hijo(a) _____ **participe en el protocolo llamado : *Evaluación de la Función Renal en receptores pediátricos de trasplante hepático a largo plazo. ¿Qué método utilizar?*** Que consiste en evaluar la función renal de su niño ya que muchos pacientes que cuentan con el antecedente de un trasplante de hígado pueden llegar a desarrollar a través del tiempo problemas en la función de sus riñones. En éste protocolo se quiere ver, cuál es el mejor estudio diagnóstico para detectar problema de la función renal , tempranamente y así poderle ofrecer un tratamiento para conservar la función normal de los riñones de su niño.

El protocolo consiste en 4 pruebas. Dentro de éstas:

1. Se tomará una muestra de sangre de 3ml, en un tubo rojo, junto con sus exámenes realizados de rutina un día antes de su cita con el departamento de trasplantes (generalmente el día miércoles), lo que significa que NO se agregará una piquete más a su seguimiento normal, ya que se aprovechará el piquete que se hace para sus exámenes rutinarios.
2. Se recolectará orina de 24 horas. Esto significa que durante 1 día completo (incluyendo el día y la noche) se deberá recolectar la orina del paciente. (Ver instrucciones anexas para la recolección de la misma).
3. Se realizará un Gammagrama Renal, que consiste en un estudio de imagen donde se estudian sus riñones y su función. Éste consiste en aplicar una sustancia radiactiva a su niño a través de una vena de su brazo (lo cual se hará en el lugar donde se realiza el estudio por personal capacitado). El estudio dura 15 minutos, no posee efectos adversos, ni ningún daño posterior a realizarlo. Será el mismo día de sus exámenes de rutina, para no tener que hacerlos venir otro día (ver instrucciones anexas).

Una vez que contemos con todas las muestras de los pacientes , se realizará su comparación y obtendremos los resultados. En caso de observar alguna anormalidad en los mismos, se les avisará y se dará el tratamiento oportuno al paciente. En la consulta externa, se les comentará el resultado de la función renal de sus hijos y con esto, se buscará hacerlo como rutina, para poder estar vigilando sus riñones.

Investigador Principal
Dr. Gustavo Varela -Fascinetto

Investigador Asociado
Dra Carolina Rubio Calva

TESTIGO

TESTIGO

NOMBRE DEL PADRE/MADRE O TUTOR RESPONSABLE

INSTRUCCIONES PARA RECOLECCION DE ORINA DE 24 HRS:

1. Se utilizará una botella de AGUA , de 1lt o 1.5lts vacía, puede ser nueva o usada. En caso de ser NUEVA, favor de tirarle todo el agua y asegurarse de que NO quede ningún tipo de residuo en ella. En caso de ser USADA, se deberá vaciar el contenido y lavar con agua y jabón, asegurándose así mismo de no dejar ningún residuo en ella.
2. Se iniciará la recolección el día martes, tirando la primera orina de la mañana, en la taza del baño. Posteriormente se recolectará la orina de TODO el día martes, incluyendo la noche (en caso de levantarse a miccionar) hasta el miércoles por la mañana, antes de irse al hospital.. SE USARÁN EL NÚMERO DE BOTELLAS NECESARIAS PARA JUNTAR TODA LA ORINA.
3. La recolección terminará el miércoles por la mañana, con la primera orina, que SI será aún recolectada.
4. NO SERA NECESARIO LLEVAR SOLICITUD DE LABORATORIO.
5. Se rotulara con su nombre y registro, ENTREGÁNDOSE en el laboratorio a la hora de que le tomen sus muestras de rutina, diciendo que es parte del protocolo de Trasplante Hepático de función renal.

INSTRUCCIONES PARA REALIZAR GAMMAGRAMA RENAL:

1. El día miércoles, posterior a la toma de muestra, será necesario realizar un gammagrama renal, que durará 30 minutos y consiste en un estudio de imagen con administración de medio de contraste.
2. Se especificará un día antes, la hora de la cita con lo que deberán PREVIAMENTE pasar a la oficina de Trasplantes para recoger con la Srita. Ericka Manzano su solicitud (ya llenada) para posteriormente bajar a MEDICINA NUCLEAR (Primer piso del edificio Federico Gómez) para realizar el estudio.
3. Será necesario, posterior a la toma de muestras, realizar un desayuno, normal, para que el paciente no vaya en ayuno Y CON ADECUADA INGESTA DE LIQUIDOS (al menos 1lt durante una hora antes de realizarlo) ES NECESARIO QUE VAYAN DESAYUNADOS Y CON BUENA HIDRATACIÓN. Sin ninguna otra preparación especial.
4. GRACIAS.

XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

ACTIVIDAD	2010					2011												2012			
	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ag	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	
Selección y entrega de tema																					
Revisión bibliográfica																					
Realización de antecedentes, justificación y objetivos																					
Entrega de avances de tesis (Enseñanza)																					
Definir material y métodos, Formato de recolección de datos																					
Reestructuración y conjunción de base de datos de pacientes pos trasplantados																					
Realización de estudios																					
Análisis de Resultados e identificación de pacientes																					
Entrega de avances de tesis																					
Elaboración de resultados del análisis, creación de gráficas, y tablas.																					
Elaboración del reporte final (conclusiones, discusión)																					
Entrega de Tesis																					