



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**Disfunción de injerto renal como causa de reingreso hospitalario en la  
unidad de trasplantes, manifestaciones clínicas y paraclínicas**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:**

**NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**Presenta:**

**DR. HÉCTOR RAFAEL GARCÍA SOLIS**

**Tutor:**

**Dr. Gustavo Pérez Cortes.**



**GUADALAJARA, JAL.**

**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.

**Investigador responsable:**

Héctor Rafael García Solís.

Residente de nefrología pediátrica promoción marzo 2010 - febrero 2012.

UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

E-mail: [heragaso@yahoo.com](mailto:heragaso@yahoo.com)

**Tutor del proyecto:**

Dr. Gustavo Pérez Cortés.

Médico Adscrito al Servicio de Nefrología Pediátrica

UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

E-mail: [gustavonefro@yahoo.com](mailto:gustavonefro@yahoo.com)

**Asesor Clínico**

Dr. Germán Patiño García

Jefe del servicio de nefrología pediátrica y urología.

UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

E-mail: [patiño\\_garcía@imss.gob.mx](mailto:patiño_garcía@imss.gob.mx)

## **COLABORADORES**

Dr. José Ruben Serrano Ramirez.

Residente de nefrología pediátrica sede UMAE Hospital de Pediatría CMNO promoción 2011-2013.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al personal del área de trasplantes de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO que colaboró en la búsqueda de información para que este estudio pudiera llevarse a cabo.

Al personal de archivo de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO por las facilidades prestadas para la revisión de expedientes clínicos.

Al Dr. Germán Patiño García por su asesoría y orientación para la realización del estudio.

Al Dr. Gustavo Pérez Cortés por su asesoría y por sus enseñanzas.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

**RESUMEN 6**

**ABSTRACT 7**

**MARCO TEÓRICO 8**

**JUSTIFICACIÓN 16**

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 18**

**OBJETIVO GENERAL 18**

**OBJETIVOS PARTICULARES 18**

**MATERIAL Y MÉTODOS 19**

**MEDICIÓN DE VARIABLES 20**

**DESARROLLO DEL ESTUDIO 28**

**RESULTADOS 30**

**DISCUSIÓN 39**

**CONCLUSIONES 46**

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 47**

## RESUMEN

**Título:** Disfunción de injerto renal como causa de reingreso hospitalario en la unidad de trasplantes, manifestaciones clínicas y paraclínicas.

**Introducción:** En niños las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica son uropatías obstructivas, nefropatía por reflujo y displasia-hipoplasia renal. El trasplante renal es la terapia de elección. Estudios clínicos que investiguen diferentes formas de presentación de disfunción de injerto y su asociación con variables clínicas y paraclínicas podrían ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de las diferentes causas de disfunción y así ofrecer un tratamiento oportuno.

**Objetivo:** Identificar las causas de disfunción de injerto renal y sus manifestaciones clínicas y paraclínicas más frecuentes en pacientes reingresados a la unidad de trasplantes de la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS en el periodo del 1° de enero al 31 de diciembre de 2011.

**Tipo de estudio:** Descriptivo, retrospectivo.

**Material y métodos:** Se incluyeron pacientes pediátricos trasplantados renales re hospitalizados con disfunción de injerto (elevación de creatinina sérica  $\geq 30\%$  en relación al valor previo). La información se obtuvo del expediente clínico y se comparó entre las diferentes causas de disfunción. El tamaño de muestra correspondió a todos los pacientes trasplantados renales re hospitalizados por disfunción de injerto. **Análisis:** Estadística descriptiva, frecuencia y porcentajes. Estadística inferencial prueba de Kruskal-Wallis.

**Resultados:** Se registraron 92 ingresos con disfunción de injerto, 32 reunieron los criterios de inclusión. La incidencia de disfunción de injerto fue de 34.7% con creatinina  $\geq 30\%$  en relación a su valor previo, media de edad 11 a 14 años, sexo masculino más frecuente. Rechazo agudo causa más frecuente en 38% de los casos, estadios IA y IB de Banff los más comunes. Rechazo agudo tuvo cuenta leucocitaria mayor y función renal más alterada. Infecciones 28% de los casos, neumonía adquirida en la comunidad, infección del tracto urinario (UTI), gastroenteritis e infección por CMV y virus BK. Fiebre y leucocitos bajos fueron hallazgos frecuentes. Toxicidad por inhibidores de calcineurina (ICN) 22%, presentaron temblor fino, acné e hiperglucemia. El dolor en el sitio del injerto, aumento en su consistencia y el malestar general fueron síntomas comunes a todas las causas de disfunción de injerto. Anemia, hipertensión arterial, proteinuria y ultrasonido renal con pirámides prominentes y ecogenicidad aumentada fueron alteraciones frecuentes independientes a la causa de disfunción.

**Discusión:** Rechazo agudo es una de las principales causas de disfunción de injerto. La edad y sexo masculino más afectado coinciden con otros reportes. Estadios avanzados de enfermedad renal crónica al momento del trasplante se asocia a mayor frecuencia de rechazo agudo. La mayor afectación de la función renal en rechazo agudo es el reflejo de la actividad inmune contra el injerto. La incidencia de infecciones fue baja y predominaron en periodo temprano al trasplante cuando la carga de inmunosupresión es mayor. Receptores pediátricos tienen mayor riesgo de infecciones debido al estado de desnutrición crónica, uso de catéteres e inmadurez inmunológica. La cifra menor de leucocitos en pacientes infectados pudo haber favorecido el desarrollo de infecciones. Toxicidad por ICN es causa frecuente de disfunción de injerto, los signos clínicos corresponden a efectos adversos de fármacos ICN. Prevalencia de proteinuria en trasplantados renales es alta, hasta 45%. La hipertensión arterial afecta 80% de pacientes trasplantados y favorece disfunción renal. Anemia se presenta entre 20 a 40% de los casos y por sí sola contribuye a rechazo agudo.

**Conclusiones:** La incidencia de disfunción de injerto fue de 34.7%. Rechazo agudo causa más frecuente de disfunción. Dolor en el sitio del injerto, aumento en su consistencia y el malestar general fueron síntomas comunes. Anemia, hipertensión arterial, proteinuria y ultrasonido renal con pirámides prominentes y ecogenicidad aumentada fueron alteraciones frecuentes. En rechazo agudo se documentó mayor deterioro de la función renal. En infecciones predominó leucocitos bajos y fiebre. En toxicidad por ICN los signos clínicos y proteinuria fueron compatibles con efectos adversos de los fármacos ICN.

**Palabras clave:** Trasplante renal, disfunción de injerto, falla del injerto, rechazo agudo, resultados clínicos.

## ABSTRACT

**Title:** Renal graft dysfunction as a cause of readmission in the transplant unit, clinical and paraclinical manifestations.

**Introduction:** In children the most common causes of chronic kidney disease are obstructive uropathy, reflux nephropathy and renal dysplasia-hypoplasia. Kidney transplantation is the therapy of choice. Clinical studies to investigate different forms of presentation of graft dysfunction and its association with clinical and paraclinical variables could be useful for the differential diagnosis of the different causes of dysfunction and offer prompt treatment.

**Objective:** To identify the causes of renal graft dysfunction and its clinical and paraclinical more frequent in patients readmitted to the transplant unit of UMAE, Pediatrics Hospital, National Medical Center IMSS West in the period 1 January to December 31, 2011.

**Type of study:** Descriptive, retrospective.

**Methods:** Patients readmitted pediatric renal transplant with graft dysfunction (serum creatinine elevation  $\geq 30\%$  compared to the previous value). The information was obtained from medical records and compared between the different causes of dysfunction. The sample size corresponded to all readmitted renal transplant patients with graft dysfunction. **Analysis:** Descriptive statistics, frequency and percentages. Inferential statistical Kruskal-Wallis test.

**Results:** There were 92 graft dysfunction income, 32 met the inclusion criteria. The incidence of graft dysfunction was 34.7% with creatinine  $\geq 30\%$  compared to its previous value, mean age 11-14 years old, male more frequent. Acute rejection most common cause in 38% of cases, stages IA and IB of the Banff classification. Acute rejection had higher leukocyte count and more impaired renal function. Infections 28% of cases of community-acquired pneumonia, urinary tract infection (UTI), gastroenteritis and infection by CMV and BK virus. Fever and low white blood cells were frequent findings. Toxicity of calcineurin inhibitors (CNI) 22%, showed tremor, acne and hyperglycemia. The pain at the graft site, increased consistency and malaise were symptoms common to all causes of graft dysfunction. Anemia, hypertension, proteinuria and renal ultrasound and increased echogenicity prominent pyramids were independent frequent alterations to the cause of dysfunction.

**Discussion:** Acute rejection is one of the leading causes of graft dysfunction. Old male The most affected are consistent with other reports. Advanced stages of chronic kidney disease at the time of transplantation is associated with increased frequency of acute rejection. The greater impairment of renal function in acute rejection is a reflection of immune activity against graft. The incidence of infections was low and dominated early transplant period when the burden of immunosuppression is greater. Pediatric recipients are at increased risk of infection due to the state of chronic malnutrition, use of catheters and immunological immaturity. The lower number of leukocytes in infected patients may have favored the development of infections. CNI toxicity is a common cause of graft dysfunction, clinical signs are ICN drug adverse effects. Prevalence of proteinuria in renal transplant recipients is high, up to 45%. Hypertension affects 80% of transplant patients and promotes renal dysfunction. Anemia is present between 20 to 40% of cases and of itself contributes to acute rejection.

**Conclusions:** The incidence of graft dysfunction was 34.7%. Acute rejection most common cause of dysfunction. Pain at the site of the graft, increased consistency and malaise were common symptoms. Anemia, hypertension, proteinuria and renal ultrasound increased echogenicity pyramids were prominent and frequent changes. Acute rejection was documented in further deterioration of renal function. In low leukocyte infections and fever prevailed. In CNI toxicity and proteinuria clinical signs were consistent with adverse drug effects ICN.

**Keywords:** Kidney transplantation, graft dysfunction, graft failure, acute rejection, clinical results.



## MARCO TEÓRICO

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública con alta incidencia y prevalencia, elevada morbilidad y mortalidad.<sup>1-3</sup> El costo de su tratamiento es elevado sobretodo cuando se emplean terapias sustitutivas de la función renal.<sup>4</sup>

El comité de expertos K/DOQI <sup>5</sup> ha propuesto que el diagnóstico de ERC debe ser establecido por la presencia de los siguientes criterios: a. Daño renal: anormalidades histopatológicas o alteraciones en las pruebas de sangre u orina o en los estudios de imagen, por 3 meses o más, con o sin disminución de la filtración glomerular. b. ERC: filtración glomerular (FG) menor de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> de superficie corporal, por tres meses o más con o sin daño renal. (Tabla 1)

Existen pocos datos sobre la incidencia de ERC en la población pediátrica. En el registro italiano de ERC, que incluye pacientes con filtrado glomerular < 70 ml/m/1.73m y edad < 20 años la incidencia es 12.1/año/millón de población pediátrica y la prevalencia de 74.7/millón. La supervivencia a largo plazo en niños con enfermedad renal terminal ha mejorado en los últimos 25 años pero la mortalidad es aproximadamente 30 veces más alta que la esperada para la edad. <sup>6</sup>

Las causas de ERC en niños, en todas las series son distintas a las de los adultos. Las causas más frecuentes son las malformaciones congénitas, grupo heterogéneo que incluye: uropatías obstructivas, nefropatía por reflujo, displasia-hipoplasia renal, más frecuentes cuando más pequeño es el paciente. La edad diagnóstico de ERC más frecuentes es de los 6 a los 12 años, con mayor incidencia en el género masculino, debido a la mayor frecuencia de anomalías urológicas en los varones. <sup>7</sup>

**Cuadro 1.** Plan de actuación en los distintos estadios de enfermedad renal crónica.

Estadio	Descripción	Plan actuación
.....	Situaciones de riesgo de enfermedad renal crónica.	Despistaje periódico de enfermedad renal crónica y manejo adecuado de cada situación de riesgo para prevenir la enfermedad renal.
1	Daño renal con FG $\geq$ 90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Diagnóstico y tratamiento adecuado a cada causa; tratamiento de las condiciones comórbidas, tratamiento para frenar la progresión de la enfermedad. Prevención cardiovascular.
2	Daño renal con FG 60-89 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> .	Igual que el anterior y estimación de la progresión de la enfermedad renal.
3	FG 30-59 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> .	Igual que el anterior y evaluación y tratamiento de las complicaciones de la enfermedad renal crónica. Prevención cardiovascular.
4	FG 15-29 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> .	Igual que el anterior y preparación, si procede, del tratamiento sustitutivo.
5	FG < 15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Tratamiento renal sustitutivo si procede y prevención cardiovascular.

El trasplante renal (TR) es en la actualidad y desde hace años la terapia de elección para la mayoría de las causas de insuficiencia renal en la que está indicado, mejora la calidad de vida al prescindir de la dependencia de la diálisis y de las dietas rigurosas, aumenta la supervivencia de los pacientes y es el tratamiento más económico cuando se compara con la diálisis. La opción del TR de donador vivo es una excelente alternativa pues permite una cirugía programada, puede realizarse en situación de prediálisis y preferentemente está indicado en gente joven y niños donde los resultados son más benéficos.<sup>8</sup> Esta opción de tratamiento se ha incrementado alrededor del mundo y en México. En el estado de Jalisco, la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS; es uno de los principales centros de trasplante renal pediátrico en Latinoamérica. En esta unidad se realizaron 53 trasplantados en el año 2006, 48 de donador vivo relacionado (DVR) y 5 de donador en muerte cerebral (DMC), en el 2007 se trasplantaron 75 pacientes, 58 de DVR y 17 de DMC, en el 2008 fueron 53 pacientes, 47 de DVR y 6 de DMC, para el 2009 se realizaron 54 trasplantes, 49 de DVR y 5 de DMC; en el 2010 fueron 47 pacientes, 40 de DVR y 7 de DMC y, en el año 2011 hubo un incremento en el número de trasplantes de DMC, sumando un total de 86 trasplantes, 65 de DVR y 21 de DMC.

El éxito progresivo del TR ha conducido a un incremento en la lista de indicaciones y en la actualidad a penas existen contraindicaciones absolutas como cáncer reciente o metastásico, infección activa aguda o crónica, alto riesgo de no sobrevivir a la cirugía, expectativa de vida menor a 2 años y enfermedad psiquiátrica grave, crónica y no controlable.

El trasplante esta indicado en la mayoría de las enfermedades que evolucionan a enfermedad renal crónica terminal, entre ellas las glomerulonefritis. Algunas glomerulonefritis, primarias o secundarias, pueden recidivar en el injerto. No obstante, raramente existe una contraindicación absoluta para realizar el trasplante renal en estos casos. Algunos ejemplos de estas enfermedades son la glomerulonefritis segmentaria y focal, membranoproliferativa, nefropatía por IgA, púrpura de Schönlein-Henoch, síndrome hemolítico urémico, diabetes mellitus, oxalosis y amiloidosis entre otras.<sup>9</sup>

El proceso de evaluación para el trasplante requiere revisiones de tipo médico, quirúrgico y psicológico en cada uno de los pacientes para garantizar, en la medida de lo posible, una mayor supervivencia del injerto. Una vez seleccionado el receptor se efectuará la prueba cruzada y se llevará a cabo todo el protocolo de evaluación prequirúrgica.<sup>10</sup> Los factores que más influyen en la supervivencia del injerto renal son el grado de compatibilidad HLA, el tiempo de isquemia fría, función renal retardada del injerto, el tipo de inmunosupresión, la incidencia de rechazo agudo y la realización del trasplante en situación de prediálisis.<sup>11</sup>

Una vez que el paciente ha sido trasplantado requiere un seguimiento cuidadoso inicialmente en la unidad de cuidados intensivos o Unidad de Trasplante y posteriormente en consulta externa de nefrología y cirugía de trasplantes. Durante el seguimiento pueden surgir diversas complicaciones quirúrgicas o médicas. (Tabla 1)

**Tabla 1. Complicaciones del trasplante renal.**

<b>Precoces</b>	<b>Tardías</b>
- Generales (dehiscencia herida, infección rotura injerto renal, etc ...)	- Estenosis de la arteria renal
- Necrosis tubular aguda	- Infecciones
- Vascular: sangrado, trombosis arterial o de vena renal	- Enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial, coronariopatía, ...)
- Linfática: Linfocele	- Nefropatía crónica del injerto
- Urológica: obstrucción, fistula urinaria	- Recurrencia de la nefropatía
- Rechazo: hiperagudo, acelerado, agudo	- Tumores
- Nefrotoxicidad por anticalcineurínicos	- Enfermedad ósea
	- Gastrointestinales, pancreáticas y hepáticas
	- Cutáneas
	- Hematológicas
	- Oculares
	- Neurológicas
	- Metabólicas (diabetes mellitus, aumento ácido úrico, etc.)

El periodo “precoz” después del trasplante renal se refiere a los 2 primeros meses posteriores al mismo. Es útil dividir este periodo para tener en consideración los diferentes problemas que afectan al injerto. En general, los problemas quirúrgicos predominan en los primeros días del trasplante, los problemas médicos e inmunológicos suelen suceder posteriormente. Los eventos de rechazo agudo de mayor intensidad son más frecuentes en los primeros 2 meses post trasplante, los pacientes que sobrepasan este periodo en buenas condiciones por lo general tienen buena función del injerto por tiempo prolongado.

La primera semana postoperatoria se caracteriza por la mejoría progresiva del estado general del paciente y de su función renal. La diuresis es un indicador útil de la función del aloinjerto renal pero puede ser engañoso en pacientes que mantienen diuresis de los riñones nativos. Se aceptan ligeras fluctuaciones en la diuresis pero una caída persistentemente de más del 50% o el inicio súbito de oliguria o anuria deben ser investigados inmediatamente.

El dolor en la incisión puede persistir durante la primera semana tras la operación, pero generalmente es leve. El dolor intenso o un cambio en el patrón del dolor debe ser investigado a fondo para excluir rechazo ó hematoma perirrenal. No es común la fiebre en la primera semana y se debe con mayor frecuencia a atelectasias postoperatorias. En este

periodo no se producen infecciones oportunistas, y normalmente no esta indicado un estudio extenso de la fiebre. La fiebre persistente sin un foco infeccioso claro puede ser una manifestación de rechazo inadvertido. <sup>12</sup>

Los pacientes con función retardada del injerto (FRI) o disfunción moderada del mismo no están oligúricos y presentan modestos descensos diarios en los niveles de creatinina en suero. Esos pacientes, aunque normalmente no requieren diálisis, no tienen una función renal normal durante la primera semana postoperatoria por lo que la diuresis y la concentración diaria de creatinina en suero son marcadores útiles para monitorizar el desarrollo de complicaciones. <sup>13,14</sup>

La necrosis tubular aguda (NTA) es la causa más frecuente de FRI. Diversos factores pueden contribuir al desarrollo de NTA. La preparación del receptor puede ser importante, tanto que los receptores hipovolémicos están más expuestos a NTA. El uso de altas dosis de ciclosporina o tacrolimus puede resultar en mayor susceptibilidad del riñón a NTA, particularmente cuando estos agentes se combinan con otros fármacos nefrotóxicos como aminoglicósidos, antiinflamatorios no esteroideos, cidofovir, foscarnet, anfotericina B o sulfonamidas. Sin embargo, estudios experimentales han mostrado que pre medicación con bajas dosis de ciclosporina o tacrolimus puede reducir el daño por isquemia-reperfusión subsecuente en el riñón. <sup>15</sup>. La fuente del donador también es importante ya que la NTA es más rara en trasplante renal de donador vivo que en el trasplante de donador cadavérico. <sup>16</sup>

La oliguria en la NTA esta causada por la combinación de una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), la obstrucción tubular con cilindros celulares, la recarga de fluido tubular a través de las membranas proximales tubulares dañadas y el incremento de la presión intersticio. Aunque el flujo sanguíneo a la corteza renal está reducido, hay una reducción relativa mayor de la TFG y de la función tubular, que se relacionan con el hallazgo radiológico frecuentemente encontrado de “buen flujo y pobre excreción” en los estudios de gammagrafía. La alteración de las resistencias vasculares y el

incremento de la presión intracapsular producen un índice de resistencia aumentado y el flujo diastólico reducido o revertido en la ecografía Doppler.<sup>17</sup>

La NTA debe distinguirse de otras complicaciones como el rechazo agudo, la trombosis de arteria o vena renal y obstrucciones o disrupciones ureterales. Para diferenciar entre estas alteraciones se requiere de estudios que valoren la perfusión renal como el eco color doppler y la angiografía si es necesario. La biopsia de injerto puede confirmar el diagnóstico de rechazo agudo.

El rechazo agudo, en la mayoría de los casos, es mediado por la respuesta de las células T activadas por reconocimiento directo del antígeno del donador o por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Sin embargo, el rechazo agudo puede ser activado por vías no derivadas del aloantígeno. Los receptores de trasplante renal quienes desarrollan anticuerpos donador-específicos o anticuerpos no-HLA pueden desarrollar una forma de rechazo mediada por anticuerpos, también llamada rechazo humoral. El montaje celular para el rechazo necesita la cooperación de un número de células y factores celulares que se señalizan entre sí para activarse y proliferarse.<sup>18,19</sup>

El rechazo puede clasificarse de tipo celular o humoral de acuerdo al resultado de la biopsia renal y en base a la clasificación de Banff. El rechazo celular se caracteriza por tubulitis y el humoral por endarteritis. Los tipos son: celular “*borderline*” (tubulitis leve (<4 células mononucleares por corte transversal del túbulo o 10 células tubulares), IA de Banff (Tubulitis moderada (5-10 células), IB de Banff: Tubulitis severa (>10 células), humoral IIA de Banff (Endarteritis leve a moderada V1: Lesión endotelial acompañada de células inflamatorias mononucleares con obstrucción del vaso <25%), humoral IIB de Banff: Endarteritis severa V2: Lesión endotelial con obstrucción de la luz >25%), humoral III de Banff: Endarteritis severa V3: inflamación transmural de arteria, necrosis fibrinoide de la pared.<sup>20</sup>

Existen también causas no inmunológicas de disfunción del injerto. Las complicaciones técnicas vasculares como trombosis de la arteria o la vena renal, pueden provocar una pérdida brusca de función. Las complicaciones urológicas como obstrucción urinaria, pérdida de orina por la nueva uretrocitostomía o necrosis del uréter se pueden presentar con deterioro en la función renal, incremento del dolor sobre el injerto o drenaje de líquido a través de la herida. La ecografía doppler puede ser útil para el diagnóstico. En los casos de obstrucción, un pielograma anterógrado indica la localización más exacta de la obstrucción. En los pacientes con sospecha de pérdida de orina asociada a drenaje de la herida, se puede hacer un diagnóstico precoz si la concentración de creatinina del líquido es mayor que el nivel medido en plasma simultáneamente.

A partir de la segunda semana del trasplante la mayoría de los pacientes ya se encuentran en su domicilio, a partir de este periodo es importante prestar atención a la presencia de dolor del injerto, fiebre, ganancia de peso o disminución en la diuresis. Los análisis de rutina deben incluir un análisis de orina, recuento sanguíneo completo, creatinina en plasma y niveles de nitrógeno ureico en sangre, y un perfil bioquímico que incluya los niveles de fosfato y calcio. También se deben valorar regularmente enzimas hepáticas.<sup>17</sup>

Recientemente, la mejoría en los métodos de inmunosupresión y el progreso en el diagnóstico y tratamiento de infección han llevado a una disminución consistente en la incidencia de infecciones fatales, sin embargo, las infecciones en el pacientes trasplando siguen siendo frecuentes y suman 15-20% de muertes en trasplante<sup>21</sup>. El especialista debe tener en mente diferentes consideraciones respecto a la infección en el paciente trasplantado: 1) Signos y síntomas de la infección pueden ser atenuados por el tratamiento inmunosupresor, con posible retardo en el diagnóstico y tratamiento, 2) El rango de microorganismos es por mucho más amplio que en la población general, 3). Los inmunosupresores novedosos han conducido a cambios en el tipo de complicaciones

asociadas a infección y, 4). Infecciones simultáneas y secuenciales son comunes en pacientes trasplantados que reciben inmunosupresión.<sup>23</sup>

El objetivo principal del tratamiento inmunosupresor es la prevención del rechazo mientras se favorece el desarrollo de adaptación inmunológica. Inmunosupresores potentes y específicos han permitido una reducción significativa en la incidencia y severidad del rechazo. No obstante, la interferencia de estos medicamentos con la respuesta inmune e inflamatoria hace al paciente trasplantado más susceptible de infección y neoplasia.

El primer inhibidor de calcineurina usado en trasplante renal fue la ciclosporina (CsA). CsA es un péptido derivado de aceite del hongo *Tolypocladium inflatum Gams.* Después de que se describieron sus propiedades inmunosupresoras, primero descritas a principios de los '70s, la ciclosporina fue aprobada como un agente anti rechazo a principio de 1980. Pocos años después, el tacrólimus (TAC) fue aprobado. Nefrotoxicidad aguda por inhibidor de calcineurina puede manifestarse con una severidad variable, la cual es usualmente, pero no siempre, dosis dependiente. Las complicaciones más comunes asociadas a CsA son hiperglicemia, hiperlipidemia y complicaciones dermatológicas como hipertricosis e hiperplasia gingival entre otros.<sup>24</sup>

Los pacientes trasplantados renales requieren vigilancia periódica de la función del injerto y de posibles complicaciones asociadas al procedimiento, dichas complicaciones pueden ser de tipo quirúrgico o médico como el rechazo agudo de injerto, infección y toxicidad por inhibidor de calcineurina. Estudios clínicos dirigidos a investigar las diferentes formas de presentación de disfunción de injerto y su asociación con variables clínicas y paraclínicas podrían ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de las diferentes causas de disfunción y así ofrecer un tratamiento oportuno.



## JUSTIFICACIÓN

**Magnitud:** La enfermedad renal crónica en estado terminal representa un problema de salud importante, complejo desde el punto de vista asistencial y económicamente oneroso para el sistema sanitario. Tan solo en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO se registran entre 4 y 8 pacientes por mes de primer ingreso al programa de diálisis peritoneal. El trasplante renal es el tratamiento sustitutivo de elección en el niño con insuficiencia renal crónico terminal y su realización también se ha incrementado en los últimos años. A pesar de su complejidad, es un tratamiento seguro y eficaz de baja mortalidad siendo la supervivencia actual superior a 95% a los 2 años.<sup>7</sup> No obstante, el niño trasplantado es susceptible de padecer diferentes complicaciones a lo largo de su seguimiento.

**Trascendencia:** La vigilancia médica del paciente trasplantado debe ser periódica con fines de evaluar la función del injerto renal e identificar cualquier alteración que la afecte. El rechazo del injerto renal es la principal complicación del paciente trasplantado renal y otras causas que también influyen en la disfunción del injerto son las infecciones, toxicidad por medicamentos inmunosupresores, procesos urológicos obstructivos, infecciones urinarias, entre otras. Si estas alteraciones no se detectan o reciben manejo oportuno podrían ser causa de pérdida del injerto renal y reingreso a otras terapias de remplazo renal como diálisis peritoneal y hemodiálisis.

**Vulnerabilidad:** En la práctica clínica y como parte de la vigilancia del paciente trasplantado se define a la “disfunción de injerto renal” como una elevación de creatinina sérica  $\geq 30\%$  en relación al valor previo. Este hallazgo es una de las principales causas de hospitalización de este tipo de pacientes. En la mayoría de los casos esta elevación de la creatinina sérica corresponde a rechazo del injerto renal o asociado a toxicidad por inhibidor de calcineurina, infecciones o procesos urológicos obstructivos. Sin embargo, en otra número de casos esta elevación de creatinina es un hallazgo aislado sin asociación clínica con rechazo de injerto u otras alteraciones. Conocer la etiología de la disfunción del injerto renal así como sus manifestaciones clínicas y paraclínicas más frecuentes permitirá

tener un criterio más amplio para la vigilancia y seguimiento del paciente pediátrico trasplantado.

**Factibilidad:** La Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente (UMAE HP CMNO) es a nivel nacional el centro con mayor número de trasplantes pediátricos por año, con un promedio anual de procedimientos de alrededor de 70, la mayoría de ellos de donador vivo relacionado. Como parte del programa de trasplante renal esta unidad cuenta con personal capacitado para el manejo y vigilancia del paciente trasplantado incluyendo médicos especialistas, personal de laboratorio, personal de enfermería. Así mismo, el hospital cuenta con el equipo e infraestructura adecuada para realizar las pruebas y procedimientos necesarios para la vigilancia del paciente trasplantado.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles fueron las causas de disfunción de injerto renal y sus manifestaciones clínicas y paraclínicas más frecuentes en pacientes pediátricos que reingresaron a la unidad de trasplantes de la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS en el periodo del 1° de enero al 31 de diciembre de 2011?

## **OBJETIVO GENERAL**

Identificar las causas de disfunción de injerto renal y sus manifestaciones clínicas y paraclínicas más frecuentes en pacientes reingresados a la unidad de trasplantes de la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS en el periodo del 1° de enero al 31 de diciembre de 2011.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- o Determinar la frecuencia de ingresos por disfunción de injerto renal con relación al total de hospitalizaciones que se llevaron a cabo en la unidad de trasplantes.
- o Identificar la etiología de disfunción de injerto renal en pacientes pediátricos trasplantados en la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO del IMSS.
- o Conocer las manifestaciones clínicas de los pacientes trasplantados con disfunción de injerto renal.
- o Describir las manifestaciones paraclínicas de los pacientes trasplantados con disfunción de injerto renal.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

**Diseño del estudio:** Descriptivo, retrospectivo.

**Conocimiento que tienen los investigadores de los factores del estudio:** abierto.

**Participación del investigador:** observacional.

**Tiempo en el que suceden los eventos:** retrospectivo.

**Relación que guardan entre sí los datos:** retrospectivo.

**Universo de estudio:** Pacientes trasplantados renales atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO.

**Población de estudio:** Pacientes que hayan sido dados de alta posterior a ser trasplantados y que fueron re hospitalizados en la unidad de trasplante de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO en el periodo comprendido del 1° de enero al 31 de diciembre de 2011 independientemente de su edad y género.

### **Criterios de Inclusión:**

- Disfunción de injerto renal motivo del reingreso hospitalario independientemente del tipo de trasplante y de la inmunosupresión.
- Expediente completo.

### **Criterios de Exclusión:**

- Expediente incompleto o extraviado.
- Re hospitalizados por otros motivos sin disfunción.

## MEDICIÓN DE VARIABLES

Definición conceptual				Definición operacional			
Variable	Definición	Dimensiones	Indicador	Escala	Método	Instrumento	
Independiente	Creatinina 1	Compuesto orgánico generado a partir de la creatina. Sirve como marcador de la función renal.	Creatinina previa a la que motiva su reingreso a la unidad de trasplantes.	1. mg /dL	Numérica continua	Automatizado	Equipo electrónico de laboratorio clínico.
	Creatinina 2		Creatinina que motiva el ingreso tomada de la química sanguínea más reciente dentro de las últimas 72 horas previas al reingreso del paciente.	1. mg /dL			
	Cuantía de la diferencia Cr 1-Cr 2.		Diferencia de Cr 1 – Cr 2.	1. mg/dL.			
	Disfunción de injerto	Elevación de creatinina sérica $\geq$ 30% en relación al valor de creatinina previo.	Diferencia de Cr1 – Cr 2 $\geq$ 30%.	1. Si. 2. No.	Nominal dicotómica.	Cálculo matemático	Calculadora.
	Porcentaje de la disfunción.	Elevación de la creatinina.	Diferencia de Cr 1 – Cr 2.	1. Porcentaje (%)	Nominal	Cálculo matemático	Calculadora.
	Injerto						
Dependiente	Edad.	Número de años cumplidos	Edad al momento del reingreso hospitalario.	1. Número. 2. No consignada	Numérica discontinua.	Recabar el dato del expediente.	
	Género	Biológicamente se refiere a las características fenotípicas y cromosómicas que diferencia a un hombre de una mujer.	Mujer -Hombre	1. Hombre. 2. Mujer. 3. No consignado	Nominal dicotómica	Recabar el dato del expediente.	
	Peso	Masa del cuerpo.	Masa corporal expresada en miligramos o en porcentaje al momento del reingreso hospitalario.	1. mg. 2. No consignado	gr.	Recabar el dato del expediente.	Báscula de pie
				1. Porcentaje (PE). 2. No consignado	Nominal	Cálculo matemático . Tabla OMS Peso-real/peso-edad (100)	Calculadora
				1. Porcentaje (PT). 2. No consignado		Cálculo matemático . Tabla OMS Peso-real/peso-talla (100)	
Talla	Estatura del cuerpo.		1. cm. 2. No consignado	cm.	Recabar el dato del expediente.	Antropómetro	
			1. Porcentaje(TE) 2. No consignado	Nominal	Cálculo matemático . Talla-real/ talla-edad (100)	Calculadora	

Definición conceptual			Definición operacional			
IMC	Índice de masa corporal.	Medida de asociación entre el peso y la talla al momento del reingreso hospitalario.	1. Kg/m <sup>2</sup> . 2. No consignado	Número a continua.	Cálculo matemático	Calculadora
Tiempo del trasplante.	Tiempo transcurrido en meses posterior al trasplante	Tiempo transcurrido en meses desde el trasplante y la re hospitalización.	1. <1 mes. 2. 1-3 meses. 3. 4-6 meses. 4. 7-12 meses. 5. 13-36 meses. 6. Mayor a 36 meses. 7. No consignado	Intervalo	Recabar el dato del expediente.	
Inmunosupresión	Esquema inmunosupresor que recibe el paciente.	Combinación de fármacos inmunosupresores al momento del reingreso hospitalario.	1. PDN-AZA-CIC. 2. PDN-MMF-CIC. 3. PDN-AZA-TAC. 4. PDN-MMF-TAC 5. PDN-AZA-SIR. 6. PDN-MMF-SIR. 7. PDN-MMF-TAC-SIR. 8. PDN-AZA. 9. PDN-MMF. 10. Otras.			
Temperatura	Temperatura a la cual se encuentra el organismo humano.	Temperatura corporal al momento del reingreso hospitalario.	1. °C. 2. No consignada	Número a discontinua.	Recabar el dato del expediente.	Termómetro.
Frecuencia cardiaca	Frecuencia a la cual late el corazón.	Frecuencia de latidos cardiacos en un minuto al momento del reingreso hospitalario.	1. Numero absoluto 2.No consignado	Número a continua.	Recabar el dato del expediente.	Estetoscopio.
Frecuencia Respiratoria	Frecuencia de respiraciones en el organismo.	Frecuencia de respiraciones en un minuto al momento del reingreso hospitalario.	1. Número		Recabar el dato del expediente.	Estetoscopio.
		Presión sanguínea arterial al momento del reingreso hospitalario.	1. mmHg. 2.No consignada	Número a discontinua.	Recabar el dato del expediente.	

Definición conceptual			Definición operacional			
Presión sanguínea	Presión a la cual se encuentra el organismo.	Presión sanguínea arterial de acuerdo a percentilas talla/edad/género al momento del reingreso hospitalario.	1.Normal-alto $\geq 90$ a $< 95$ . 2.Estadio 1 Del 95 al 99 más 5 mmHg. 3.Estadio 2 $> 99$ más 5 mmHg. 4.No consignada	Intervalo	Extrapolación de la TA sistólica o diastólica a las tablas talla/edad/género.	Baumanómetro
Malestar general.	Sensación generalizada de molestia, enfermedad o falta bienestar.	Cuando el paciente manifestó malestar general al momento del reingreso hospitalario.	1.Si. 2.No. 3.No consignado.	Nominal dicotómica.	Recabar el dato del expediente.	
Molestia en zona del injerto.	Sensación de malestar o dolor en la zona del abdomen donde se encuentra el injerto renal.	Cuando el paciente manifestó molestia abdominal en la zona del injerto al momento del reingreso hospitalario.				
Acné.	Enfermedad inflamatoria de la piel.	Enfermedad inflamatoria de la piel, principalmente en cara y asociada a uso de esteroides al momento del reingreso hospitalario.				
Hirsutismo.	Crecimiento excesivo de vello.	Crecimiento excesivo de vello al momento del reingreso hospitalario.				
Hiperplasia gingival.	Aumento de tamaño gingival.	Hiperplasia gingival cuando el paciente estaba tomando ciclosporina al momento del reingreso hospitalario.				
Temblores en manos.	Movimientos finos involuntarios de las manos.	Cuando el paciente tenía temblor de manos y tomaba inhibidor de calcineurina al momento del reingreso hospitalario.				
Alopecia	Pérdida parcial o total de pelo.	Cuando se observó pérdida parcial o total de pelo al momento del reingreso hospitalario.	1.Si. 2.No. 3.No consignado	Nominal dicotómica.	Recabar el dato del expediente.	
Aumento de consistencia del injerto.	Sensación de aumento de consistencia del injerto.	Cuando a la exploración física se documentó sensación de aumento de consistencia del injerto al momento del reingreso hospitalario.				
Edema	Acumulación de líquido en el espacio intersticial o intercelular.	Cuando a la exploración física se documentó edema en cara o extremidades inferiores al momento del reingreso hospitalario.				
Infección respiratoria.	Padecimiento infeccioso de vías respiratorias.	Cuando se documentó en el expediente datos clínicos de infección respiratoria alta o baja al momento del reingreso hospitalario.				
Diarrea	Evacuación intestinal frecuente líquida o disminuida en consistencia.	Cuando se documentó en el expediente la presencia de diarrea al momento del reingreso hospitalario.				
Infección urinaria.	Padecimiento infeccioso de vías urinarias.	Cuando a criterio del médico se consignó en el expediente una infección urinaria al momento del reingreso hospitalario.				
Hemoglobina	Proteína que transporta el hierro.	Nivel de hemoglobina reportada en la biometría hemática más reciente dentro de las 48 horas previas o posteriores a la fecha del reingreso hospitalario.	1.g/dL. 2.No consignada			

Definición conceptual			Definición operacional			
VCM	Es la media del volumen medio de los eritrocitos.	Media del volumen de los eritrocitos reportada en la biometría hemática más reciente dentro de las 48 horas previas o posteriores a la fecha del reingreso hospitalario.	1.Femtolitros por hematíe. (fl). 2.No consignada.	Numérica discontinua.	Recabar el dato del expediente.	Equipo de laboratorio.
Plaquetas.	Células sanguíneas.	Es un tipo de células sanguíneas reportada en la biometría hemática más reciente dentro de las 48 horas previas o posteriores a la fecha del reingreso hospitalario.	1.Miles/microlitro (ml/ul). 2.No consignadas.			
Leucocitos.						
Linfocitos.						
Neutrófilos.						
Eosinófilos.						
DHL	Enzima que cataliza la conversión de piruvato a lactato y viceversa.	Enzima que cataliza la conversión de piruvato a lactato y viceversa. Elevada en casos de hemólisis. Tomada de la química sanguínea más reciente dentro de las últimas 72 horas previas al reingreso del paciente.	1.Ul/L. 2.No consignada.			
Glucosa	Nivel sanguíneo de glucosa.	Glucosa sanguínea reportada en la química sanguínea más reciente dentro de las últimas 72 horas previas al reingreso del paciente.	1.mg/dL. 2.No consignado.			
Urea	Producto de degradación del metabolismo de proteínas.	Valor expresado en la química sanguínea más reciente dentro de las últimas 72 horas previas al reingreso del paciente.				
Ácido úrico	Producto de desecho del metabolismo nitrogenado.	Valor expresado en la química sanguínea más reciente dentro de las últimas 72 horas previas al reingreso del paciente.				
Sodio	Electrolito de la sangre.	Electrolito de la sangre expresado en estudios de laboratorio. Valores tomados de la química sanguínea más reciente dentro de las últimas 72 horas previas al reingreso del paciente.	1. Meq/L. 2.No consignado. 1.mg/dL. 2.No consignado.			
Potasio						
Cloro						
Magnesio						
Fósforo						
Calcio						
pH sanguíneo.	Potencial de hidrógeno en sangre.	Valor obtenido de la gasometría venosa más reciente dentro de las últimas 72 horas previas al reingreso hospitalario.	1.Número. 2.No consignado.	Numérica discontinua.		
HCO3	Bicarbonato sódico.	Valor obtenido de la gasometría venosa más reciente dentro de las últimas 72 horas previas al reingreso hospitalario.	1.Meq/L. 2.No consignado.			
Acidosis metabólica	Estado de acidez excesiva en la sangre.	Cuando en el expediente se encontró documentado dicho diagnóstico al momento del reingreso hospitalario.	1.Si. 2.No. 3.No consignado.	Nominal dicotómica.		
Glucosuria	Cantidad de glucosa en orina.	Valor obtenido del análisis químico de la orina más reciente dentro de las últimas 72 horas previas al reingreso hospitalario.	1.mg/dL. 2.No consignado.			
Leucocituria.	Cantidad de células leucocitarias en orina.	Valor obtenido del análisis químico de la orina más reciente dentro de las últimas 72 horas previas al reingreso hospitalario.	1.Numero/campo. 2.No consignado.			



Definición conceptual			Definición operacional			
Proteinuria en EGO.	Cantidad de proteínas en orina.	Valor obtenido del análisis químico de la orina más reciente dentro de las últimas 72 horas previas al reingreso hospitalario.	1. mg/dL. 2. No consignado.			
Hematuria	Cantidad de eritrocitos en orina.	Valor obtenido del análisis químico de la orina más reciente dentro de las últimas 72 horas previas al reingreso hospitalario. Se consideró positiva con más de 4 eritrocitos/campo	1.Eritrocitos /campo. 2.No consignado			
Volumen urinario.	Cantidad de orina.	Cantidad de orina reportado en la colección de orina de 24 h.	1.ml. 2.No consignado			
Tasa de filtración glomerular.	Prueba de función renal medida mediante la depuración de creatinina.	Valor obtenido de la depuración de creatinina en orina de 24 horas realizada más recientemente dentro de las 72 horas previas al reingreso hospitalario.	1.ml/min/1.73m <sup>2</sup> s.c. 2.No consignado	Numérica discontinua.		
		Valor obtenido por el índice de Schwartz (k x talla / Cr sérica).	1. >90, 2. 60-89. 3.59-30. 4.29-15.	Intervalo		
		Valor de acuerdo a la clasificación de la NFK/KDOQUI.	5.< 15. 6.No consignado	Intervalo		
Proteinuria en orina de 24 horas.	Cantidad de proteínas en orina.	Valor obtenido de la colección de orina de 24 h con determinación de proteinuria realizada más recientemente dentro de las 72 horas previas al reingreso hospitalario.	1.mg/m <sup>2</sup> /hora. 2.No consignado	Numérica continua.		
Niveles séricos de ciclosporina.	Niveles del fármaco en sangre.	Nivel del fármaco detectado en sangre 7 días antes o 7 días después del reingreso hospitalario del paciente.	1.ng/dl. 2.No consignado	Numérica discontinua.		
Niveles sanguíneos de Tacrolimus.						
Niveles en suero de Ácido micofenólico.						
Ecosonograma renal.	Estudio paraclínico realizado al injerto renal. En la modalidad doppler se puede determinar el índice de resistencia vascular intraparenquimatosa.	Se tomará la conclusión o diagnóstico emitido por el médico radiólogo del ECO renal realizado dentro de las 24 horas previas o posteriores al reingreso hospitalario.	1.Prominencia de pirámides. 2.Alteraciones de la diferenciación corteza/médula. 3.Pielocaliectasia. 4.Trombosis venosa. 5.Hematoma. 6.No consignado 7.Otras.			

Definición conceptual			Definición operacional			
		Índice de resistencia de la arteria principal recabado del ECO doppler renal realizado dentro de las 24 horas previas o posteriores al reingreso hospitalario.	1.Número. 2.No consignado.			
Gammagrafía renal.	Estudio paraclínico realizado al injerto renal, permite medir la tasa de filtración glomerular mediante la eliminación de un radiofármaco.	Se tomará la conclusión o diagnóstico del estudio emitido por el médico radiólogo dentro de las 24 horas previas o posteriores al reingreso hospitalario.	1.Tasa de filtración glomerular (ml/min). 2. Obstrucción urinaria. 3. Fuga urinaria. 4. Obstrucción vascular. 5. Otros. 6.No consignado.	Nominal		
TAC de tórax.						
TAC de senos paranasales.	Tomografía axial computarizada utilizada como estudio auxiliar diagnóstico.		1.Neumonía. 2.Derrame pleural. 3.Sinusitis/Pansinusitis. 4.Otros. 5.No consignado.			
Uretrocistograma miccional.	Estudio paraclínico realizado en vías urinarias.		1.Reflujo vesicoureteral en grados del I al V. 2.Otros. 3.No consignado.			
Linfocele	Acumulo de líquido linfático que se produce tras linfadenectomía posterior al trasplante.	Cuando dicho diagnóstico este descrito en el expediente clínico y sea compatible con la fecha y presentación clínica al momento del reingreso hospitalario.	1.Si. 2.No. 3.No consignado.	Nominal		
Obstrucción urinaria	Dificultad para eliminar total o parcialmente la orina.	Cuando dicho diagnóstico este descrito en el expediente clínico y sea compatible con la fecha y presentación clínica al momento del reingreso hospitalario.	1.Si. 2.No. 3.No consignado.			
Infección por CMV.	Infección por citomegalovirus.	Cuando dicho diagnóstico este descrito en el expediente clínico y sea compatible con la fecha y presentación clínica del reingreso hospitalario.	1.Si. 2.No. 3.No consignado.	Nominal dicotómica.		

Definición conceptual			Definición operacional			
Rechazo	Pérdida de la función del injerto renal por reacción inmunológica del receptor hacia el injerto renal. Puede ser de tipo agudo o nefropatía crónica.	Diagnóstico ó conclusión reportado en el estudio histopatológico en aquellos casos en que el motivo del reingreso hospitalario por disfunción de injerto requirió biopsia renal.	1.IA de Banff. 2.IB de Banff. 3.IIA de Banff. 4.IIB de Banff. 5.III de Banff. 6.Toxicidad por ICN. 7.Infección por CMV. 8.Infección por virus BK. 9.Recidiva de enfermedad original. 10.Nefropatía crónica del injerto. 11.Otros. 12.No consignado	Nominal		
Adherencia al tratamiento médico.	Puntualidad del paciente para seguir las indicaciones médicas.	Cuando en el expediente se documentó la adherencia o no al tratamiento médico y que esta haya sido asociada al motivo de reingreso de disfunción de injerto.	1. Apegado. 2. Inconstante apegado. 3. No apegado. 4. No consignado			
Tratamiento de rechazo de injerto	Tratamiento inmunosupresor en pacientes con sospecha de rechazo.	Cuando el paciente recibió bolos de metilprednisolona ante sospecha o confirmación de rechazo agudo.	1. Bolos de MP antes de la confirmación diagnóstica de rechazo. 2. Bolos de MP después de la confirmación diagnóstica de rechazo. 3. No recibió. 4. No consignado	Nominal		

Definición conceptual				Definición operacional			
	Diagnóstico de egreso hospitalario.	Diagnóstico médico al egreso de la re hospitalización.	Diagnóstico definitivo de la disfunción de injerto al momento del egreso del reingreso hospitalario motivo de estudio.	1.Diagnóstico. 2.No consignado	Nominal		
	Diagnóstico motivo del reingreso hospitalario.	Diagnóstico médico al momento de la re hospitalización.	Diagnóstico documentado en la nota de ingreso hospitalaria o en la nota médica de valoración en la consulta externa de nefrología con indicación de hospitalización y que corresponda al reingreso hospitalario por disfunción de injerto motivo de estudio.	1.Diagnóstico. 2.No consignado	Nominal		

## **DESARROLLO DEL ESTUDIO**

1. El servicio de nefrología cuenta con una libreta de registro de todos los ingresos al área de trasplantes.
2. De los ingresos hospitalarios registrados en dicha libreta se identificaron los que reingresaron por disfunción de injerto y que cumplieran con los criterios de selección del estudio en el periodo del 1ro de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2011.
3. De cada re ingreso hospitalario por disfunción de injerto se recabó el nombre y número de afiliación del paciente para acceder a su expediente clínico.
4. De la nota del re ingreso hospitalario al momento de la disfunción de injerto se recabó el motivo sospecha de la disfunción así como variables clínicas y paraclínicas y hallazgos a la exploración física.
5. Los resultados de estudios de laboratorio se tomaron de acuerdo al periodo de tiempo comprendido para cada una de los variables acorde a la fecha de reingreso del paciente.
6. Los resultados de estudios complementarios de gabinete o pruebas específicas para detección de infecciones se tomaron de estudios realizados en el periodo de tiempo de la rehospitalización motivo de estudio.
7. Diagnósticos específicos como complicaciones quirúrgicas, reportes de biopsia renal, falta de adherencia a tratamiento médico u otras consideraciones médicas se recabaron de forma fiel del expediente clínico.
8. En todos los pacientes se realizó el mismo procedimiento tratando de homogeneizar la sistematización de la captura de datos.

### **a.Aspectos Estadísticos.**

Se utilizó estadística descriptiva. Para estadística inferencial se empleó prueba de Kruskal-Wallis para tres muestras independientes.

**b. Tamaño de muestra.**

Todos los pacientes trasplantados renales que fueron re hospitalizados por disfunción de injerto en la unidad de trasplante de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO en el periodo comprendido del 1° de enero al 31 de diciembre de 2011 independientemente de su edad y género.

**c. Aspectos éticos.**

De acuerdo al Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título II, Capítulo I, Artículo 17, Sesión 1, esta fue una investigación sin riesgo y no requirió de consentimiento informado.

## RESULTADOS

Durante el período comprendido del 1° de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2011, se registraron 151 ingresos al área de trasplantes, 92 de ellos fueron reingresos de pacientes trasplantados con diagnóstico de disfunción de injerto renal. 60 pacientes no tuvieron elevación de creatinina  $\geq 30\%$  por lo que fueron excluidos. En total se incluyeron 32 pacientes (34.7% del total de ingresos por disfunción) que cumplieron con los criterios de inclusión. Figura 1.

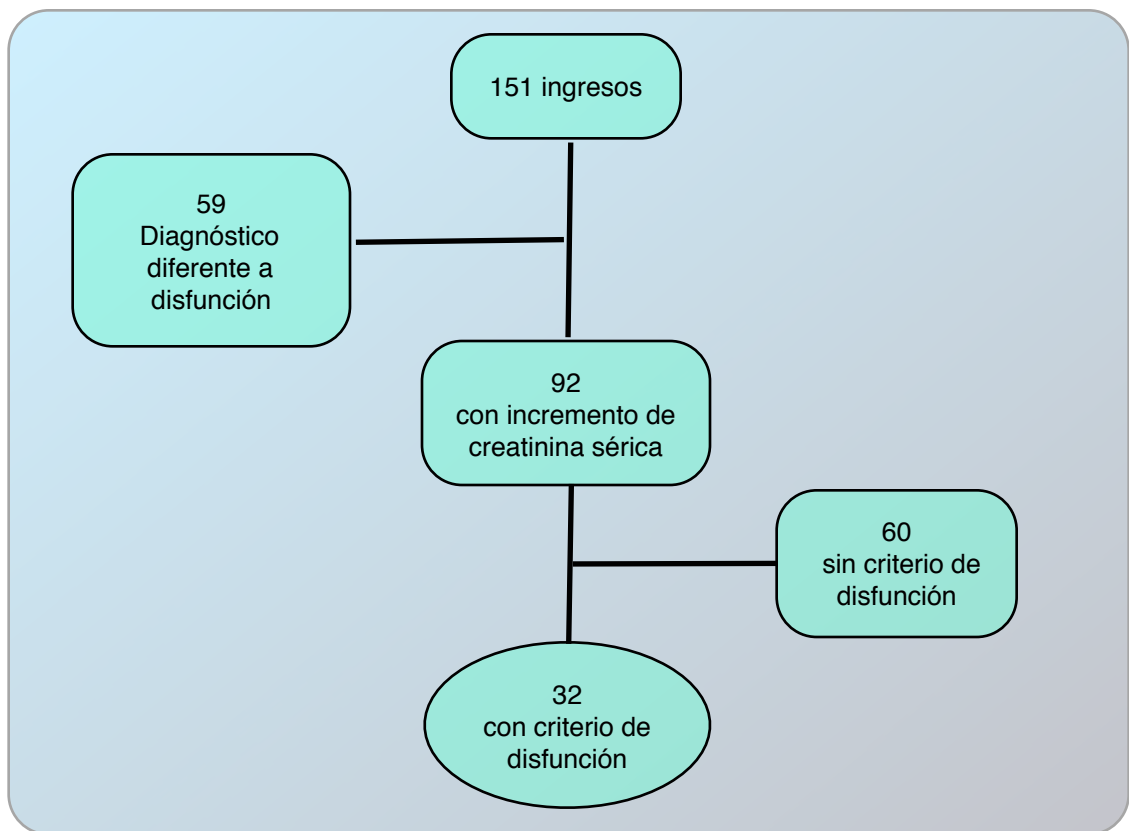
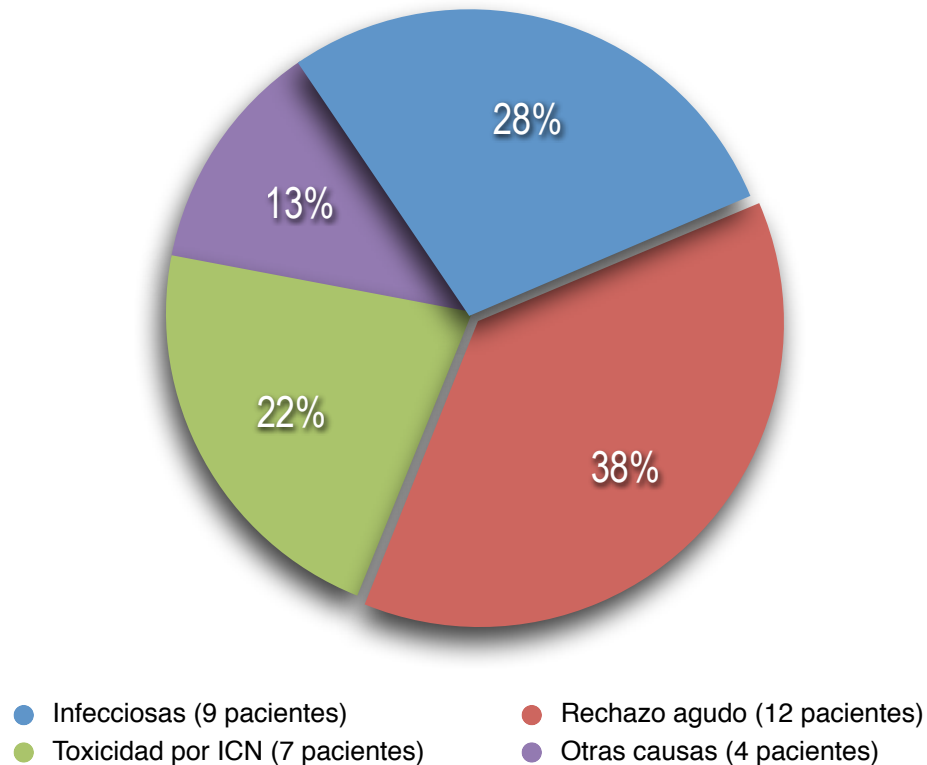


Figura 1. Distribución de los pacientes en el periodo de estudio.

Las causas de disfunción de injerto renal fueron rechazo agudo en 38% de los casos, procesos infecciosos 28%, toxicidad por inhibidores de calcineurina 22% y otras causas 13%. Gráfica 1.

**Gráfica 1. Distribución de pacientes de acuerdo a la causa de disfunción.**



La media de edad, de peso y de talla fueron similares entre las diferentes causas de disfunción. El sexo masculino fue el más frecuente en todas las causas de disfunción de injerto. En el rechazo agudo predominó el sexo masculino en 73% de los casos. Tabla 2



**Tabla 2. Variables universales de acuerdo a la causa de disfunción de injerto renal.**

Variable	Principales causas de disfunción				
	Rechazo agudo (n=12)	Infecciosas (n=9)	Toxicidad por ICN (n=7)	HTA (n=2)	Deshidratación (n=2)
Edad (años)	14 (10-16)	13 (10-16)	13 (5-15)	11 (10-12)	14.5 (14-15)
Masculino n (%)	8 (73)	4 (44)	5 (71)	2 (100)	1 (50)
Peso, kg	41 (24-57)	49 (24-72)	48 (16-90)	36 (19-54)	30 (22-39)
Talla, cm	149 (124-167)	147 (129-162)	146 (94-167)	140 (139-142)	141 (132-151)

Valores expresados en mediana, valor mínimo-valor máximo. ICN = Inhibidor de calcineurina. HTA=Hipertensión arterial.

En total se analizaron 21 reportes de biopsias renales, 12 de pacientes con rechazo agudo de las cuales el estadio IA y estadio IB fueron los mas frecuentes; 2 con procesos infecciosos, infección por CMV y virus BK, respectivamente y 7 con toxicidad por inhibidor de calcineurina. En 7 pacientes con disfunción de injerto y proceso infeccioso no se realizó biopsia renal pues al tratar la enfermedad que clínicamente se diagnosticó hubo mejoría de la función renal. En los pacientes con hipertensión arterial y deshidratación tampoco se realizó biopsia renal pues al tratar dichas alteraciones de igual forma se evidenció mejoría de la función renal.

El diagnóstico de ingreso coincidió con el diagnóstico de egreso en 7 casos (22%) del total de pacientes incluidos; 3 con rechazo agudo y 4 con toxicidad por ICN, respectivamente. Tabla 3

<b>Tabla 3. Causas de la disfunción de injerto.</b>		
<b>Diagnóstico</b>	<b>n</b>	
Rechazo agudo	IA de Banff	7
	IB de Banff	3
	Probable rechazo humoral	1
	Rechazo agudo “borderline”	1
Causas infecciosas	Neumonía adquirida en la comunidad	2
	Infección de vías urinarias	2
	Gastroenteritis	2
	Pansinusitis	1
	Nefritis infecciosas por CMV	1
	Infección por virus BK	1
Toxicidad por inhibidor de calcineurina		7
Hipertensión arterial		2
Deshidratación		2
<b>TOTAL</b>		<b>32</b>

*CMV = Citomegalovirus.*

La mitad de los casos de disfunción de injerto se presentó en el periodo post trasplante menor a 12 meses. Entre 13 y 36 meses post trasplante se registraron 12 casos de disfunción de injerto (37.5%). El rechazo agudo y las infecciones fueron las causas más frecuentes en estos periodos. Tabla 4

<b>Tabla 4. Numero de casos de disfunción de injerto de acuerdo a causa y tiempo post trasplante.</b>				
<b>Causa de disfunción</b>	<b>Tiempo post trasplante</b>			
	<b>&lt; 12 meses</b>	<b>13 a 36 meses</b>	<b>&gt; 36 meses</b>	<b>Total n</b>
Rechazo agudo	7	4	1	12
Infecciones	5	4	0	9
Toxicidad por ICN	1	3	3	7
HTA	2	0	0	2
Deshidratación	1	1	0	2
Total n (%)	16 (50)	12 (37.5)	4 (12.5)	32 (100)

La frecuencia cardiaca y la frecuencia respiratoria fue similar entre las diferentes causas de disfunción de injerto. La fiebre fue más frecuente en los pacientes con proceso infeccioso con una mediana de temperatura corporal de 38.7°C. En las causas de rechazo agudo se registró una temperatura máxima de 38.2°C pero la mediana fue de 37°C. No hubo diferencia significativa al comparar las medianas de temperatura entre las diferentes causas de disfunción. Por número de casos, la hipertensión arterial fue más frecuente en los pacientes con rechazo agudo en 67%.  
Tabla 5.

**Tabla 5. Signos vitales de acuerdo a la causa de disfunción de injerto.**

Variable	Rechazo agudo (n=12)	Infecciones (n=9)	Toxicidad por ICN (n=7)	HTA (n=2)	Deshidratación (n=2)	*p
FC (lat/min)	80 (65-90)	81 (70-100)	84 (73-96)	82 (78-87)	80 (79-81)	0.930
FR (resp/min)	16 (12-24)	20 (15-25)	21 (19-24)	20 (17-23)	18 (15-22)	0.068
Temp (°C)	37 (36.3-38.2)	38.7 (36-39)	37 (36-37.3)	36.7 (36.2-37.3)	37.1 (37-37.3)	0.081
HTA, n(%)	8 (67%)	5 (55)	4 (57)	2 (100)	1 (50)	---

Valores expresados en mediana, valor mínimo-valor máximo. Prueba de Kruskal Wallis. ICN=Inhibidor de calcineurina. HTA = Hipertensión arterial.

El edema, malestar general y el dolor en el sitio del injerto fueron los hallazgos clínicos más frecuentes en pacientes con rechazo agudo. En causas infecciosas; el malestar general, aumento de consistencia del injerto y dolor del injerto fueron los hallazgos clínicos más comunes. En trasplantados con toxicidad por ICN los hallazgos clínicos más frecuentes fueron temblor fino, hirsutismo y acné. Con hipertensión arterial, el malestar general y el edema fueron los hallazgos clínicos más detectados. Los niños trasplantados con deshidratación, refirieron dolor en el injerto, diarrea y malestar general. Tabla 6.

<b>Tabla 6. Frecuencia de hallazgos clínicos de acuerdo a la causa de disfunción de injerto.</b>					
<b>Variable</b>	<b>Rechazo agudo (n=12)</b>	<b>Infecciosas (n=9)</b>	<b>Toxicidad por ICN (n=7)</b>	<b>HTA (n=2)</b>	<b>Deshidratación (n=2)</b>
<b>n(%)</b>					
Malestar	8 (67)	6 (67)	2 (28)	2 (100)	1 (50)
Dolor en injerto	8 (67)	4 (45)	3 (43)	1 (50)	2 (100)
Acné	3 (25)	3 (34)	5 (71)	1 (50)	0 (0)
Hirsutismo	0 (0)	2 (22)	5 (71)	1 (50)	0 (0)
Gingivitis	2 (17)	1 (11)	3 (43)	1 (50)	0 (0)
Temblor fino	0 (0)	0 (0)	6 (86%)	1 (50)	0 (0)
Consistencia de injerto aumentada	7 (58)	5 (55)	4 (57)	1 (50)	0 (0)
Edema	9 (75)	2 (22)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
Diarrea	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (50)	2 (100)

ICN = Inhibidor de calcineurina. HTA = Hipertensión arterial.

La hiperglucemia fue más frecuente en los pacientes con toxicidad por ICN con una mediana 128 mg/dl. En las otras causas de disfunción la mediana de glucosa fue inferior a 100 mg/dl. En rechazo agudo la TFG fue menor y la urea y creatinina al reingreso hospitalario fueron mayores, esta última con una mediana de 1.9 mg/dl y diferencia significativa en relación a las otras causas de disfunción de injerto. El nivel más bajo de bicarbonato de sodio se registró en los niños trasplantados con deshidratación; seguido de los pacientes con rechazo agudo, medianas de 16.7 y 17.2 respectivamente.

El nivel de sodio se registró más elevado en estados de deshidratación y en rechazo agudo, este parámetro tuvo una diferencia significativa con valor de p 0.01. El potasio sobrepasó los 5 mEq/l en los pacientes con rechazo agudo y deshidratación, seguido de 4.8 en las causas de toxicidad por ICN, la diferencia al contrastar las medianas no fue significativa. Los niveles de cloro fueron similares entre las diferentes causas de disfunción sin evidenciarse diferencia significativa. La hemoglobina fue similar entre las diferentes causas de disfunción de injerto sin mostrar diferencia significativa. La mediana de leucocitos fue mayor en los pacientes con rechazo agudo y menor en los pacientes con procesos infecciosos, al contrastar las medianas se demostró una diferencia significativa con p 0.001. Tabla 7.

<b>Tabla 7. Variables bioquímicas de acuerdo a la causa de disfunción de injerto.</b>						
<b>Variable</b>	<b>Rechazo agudo (n=12)</b>	<b>Infecciosas (n=9)</b>	<b>Toxicidad por ICN (n=7)</b>	<b>HTA (n=2)</b>	<b>Deshidratación (n=2)</b>	<b>*p</b>
Glucosa	97.5 (75-132)	96 (81-130)	128 (110-155)	91.5 (87-96)	99.5 (98-101)	0.901
Urea	79.5 (48-173)	76 (36-117)	62 (36-131)	34 (32-36)	42.5 (39-46)	0.177
Cr al reingreso	1.9 (1.4-8.3)	0.70 (0.7-2.7)	1.20 (0.7-2.3)	1.15 (0.9-1.4)	1.40 (1.2-1.6)	0.381
TFG	18 (9-62)	45 (21-79)	21 (12-84)	55.5 (24-87)	19 (17-21)	0.40
HCO <sub>3</sub>	17.2 (15.4-21.3)	20 (17-22)	18 (16-20)	19.3 (18.9-19.8)	16.7 (16.2-17.2)	0.161
Na	136.5 (132-148)	132 (128-134)	133 (128-137)	132 (131-133)	145.5 (145-146)	0.01
K	5.2 (4.2-7.1)	4.4 (3.9-5.1)	4.9 (4.2-5.6)	4 (3.7-4.3)	5.3 (5.2-5.4)	0.155
Cl	104 (98-117)	103 (98-113)	110 (98-104)	109.5 (109-110)	110 (107-114)	0.391
Hb	10 (7.5-15)	10 (8.1-13)	9 (8.7-12)	7.45 (7-7.9)	9.6 (9.2-10)	0.196
Leucocitos	12270 (4350-23420)	3879 (2896-7963)	5249 (2245-9870)	6016 (5436-6596)	5742 (4896-6589)	0.001

Valores expresados en mediana, valor mínimo-máximo. TFG = Tasa de Filtración Glomerular. ICN=Inhibidor de calcineurina. HTA=Hipertensión arterial. \*Prueba de Kruskal -Wallis

En las mediciones urinarias, los pacientes con rechazo agudo tuvieron el menor volumen urinario, la hematuria fue más frecuente y la proteinuria fue mayor con una mediana en rango nefrótico de 41.5 mg/m<sup>2</sup>/h y una diferencia significativa en comparación con las otras causas de disfunción.

<b>Tabla 8. Mediciones urinarias según la causa de disfunción de injerto.</b>						
<b>Variable</b>	<b>Rechazo agudo (n=12)</b>	<b>Infecciosas (n=9)</b>	<b>Toxicidad por ICN (n=7)</b>	<b>HTA (n=2)</b>	<b>Deshidratación (n=2)</b>	<b>*p</b>
Volumen urinario ml	755 (432-1200)	1252 (690-1820)	987 (570-1300)	894 (689-1100)	570 (496-645)	0.06
Proteinuria	41.5 (27-87)	20 (9-45)	32 (19-64)	16.5 (12-21)	11.5 (9-14)	0.009
Hematuria	8 (67)	5 (55)	4 (57)	0 (0)	1 (50)	---

*Valores expresados en mediana, valor mínimo-máximo. ICN=Inhibidor de calcineurina. HTA=Hipertensión arterial. \*Prueba de Kruskal-Wallis.*

El hallazgo ultrasonográfico más frecuente fue la prominencia de pirámides renales e incremento de la ecogenicidad renal. Este hallazgo se reportó en 94% de los pacientes con rechazo agudo, 66% en procesos infeccioso, 57% en toxicidad por ICN y en los dos niños con hipertensión arterial. En los dos niños con infección de vías urinarias se documento dilatación del sistema pielocaliceal mediante ultrasonido renal. En un caso la radiografía de tórax mostró consolidación pulmonar y en otro la TAC reveló pansinusitis. No hubo reporte de otros estudios de imagen.

## DISCUSIÓN

Diversos factores inmunológicos y no inmunológicos pueden contribuir al deterioro de la función y pérdida del injerto después de un trasplante renal. Estudios en adultos mencionan que la edad mayor a 60 años y ser mujer donadora se ha asociado a mayor riesgo de disfunción.<sup>26</sup> Otros factores son la presencia de comorbilidades en el receptor, pobre compatibilidad de moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA), sensibilización previa y una inadecuada inmunosupresión <sup>27</sup>

Un estudio realizado en población pediátrica reportó que casos de disfunción de injerto debido a rechazo agudo se presentaron con mayor frecuencia en edades entre 10 y 11 años incluidos los casos de rechazo mediado por anticuerpos.<sup>28</sup> Los resultados en nuestra población fueron similares al encontrar una mayor frecuencia de disfunción de injerto entre 11 y 14 años de edad.

El género masculino fue el más frecuentemente afectado con disfunción de injerto en 62.5% de los casos. Este resultado es comparable con lo reportado en otro estudio donde se analizaron 1317 biopsias renales y el cual reportó una incidencia de disfunción de injerto de 60% en varones, cabe señalar que este estudio incluyó adultos y niños. <sup>29</sup>

El rechazo agudo es una de las principales causas de disfunción de injerto renal con una incidencia que varía entre 17.4 y 23% según estudios realizados en población adulta.<sup>30,31</sup> En nuestro estudio la incidencia de rechazo agudo fue de 38% mayor a la de 29% reportada en otro estudio realizado en niños y quienes recibieron esquemas de inmunosupresión similares a los de nuestra población. Un factor que pudo haber influido en este resultado fue que en dicho estudio sólo se reportaron los eventos de rechazo ocurridos en los primeros 3 meses post trasplante. <sup>32</sup>



La mayor frecuencia de rechazo agudo estadio IA de Banff en el primer año post trasplante coincide con la reportada en otro estudio realizado en niños donde se analizaron 240 biopsias renales durante los primeros 12 meses post trasplante. En este mismo estudio la incidencia de rechazo agudo “borderline” fue de 20% mientras que en nuestra población fue mucho menor en 3%.<sup>33</sup> Esta diferencia podría deberse a que las biopsias renales en el estudio mencionado fueron protocolizadas y se tomaron desde etapas tempranas post trasplante aún en pacientes asintomáticos, mientras que en nuestra población las biopsias fueron tomadas cuando ya había incremento de la creatinina sérica o datos de disfunción de injerto lo cual es compatible con estadios más avanzados de rechazo.<sup>33</sup>

El estadio de enfermedad renal crónica en el cual se encuentran los pacientes al momento de trasplante también influye sobre la función del injerto. Los pacientes incluidos en este estudio fueron trasplantados cuando se encontraban en estadios 4 y 5 de enfermedad renal crónica de acuerdo a la clasificación K-DOQUI. Un estudio realizado en el reino unido menciona que los pacientes que se trasplantan en estos estadios tienen más posibilidades de disfunción de injerto, reinicio de diálisis y pérdida del injerto hasta en 49% de los casos, en comparación con los pacientes trasplantados en estadios 2 y 3 de esta misma clasificación.<sup>34,35</sup>

En comparación con las otras causas de disfunción de injerto, los pacientes con rechazo agudo mostraron el mayor incremento de creatinina al reingreso hospitalario, niveles elevados de urea, bicarbonato bajo, potasio elevado mayor a 5 mEq/l, mayor cifra de leucocitos totales con diferencia significativa, proteinuria mayor, edema en partes blandas, menor volumen urinario, menor tasa de filtración y en 94% de los casos ultrasonido renal anormal con pirámides prominentes y ecogenicidad aumentada. Estas alteraciones son compatibles con el deterioro de la función renal asociada al propio rechazo agudo y explica el por qué estos pacientes tuvieron hipertensión arterial con mayor frecuencia, malestar general y dolor en el sitio del injerto.

Otras causas de disfunción de injerto no asociadas a rechazo agudo son la necrosis tubular aguda (NTA), toxicidad por ICN, infecciones de etiología viral, bacteriana y micótica; glomerulonefritis *de novo* y enfermedad renal recurrente.<sup>36</sup> Aunque en nuestra población no se reportaron casos de NTA, es posible que los dos pacientes con disfunción de injerto por deshidratación hayan presentado este daño, sin embargo, en estos no se realizó biopsia renal. Otra situación que podría explicar la ausencia de casos de NTA es el tiempo post trasplante en que fueron tomadas las biopsias. En este estudio, las biopsias renales fueron tomadas en periodo post trasplante mayor a 3 meses, mientras que la NTA es más frecuente en las primeras horas después del trasplante.<sup>35</sup>

Las infecciones en nuestro estudio predominaron en el periodo post trasplante menor a 36 meses, este hallazgo coincide con lo reportado en la literatura donde se refiere que las infecciones se presentan con mayor frecuencia en este periodo cuando la carga de inmunosupresores es mayor.<sup>35</sup>

Las infecciones representaron la segunda causa más frecuente de disfunción de injerto en nuestra población con 28% de los casos afectados. Aunque la incidencia parece alta, reportes en la literatura refieren una mayor incidencia de infecciones en pacientes trasplantados hasta de 45% siendo las infecciones del tracto urinario las más frecuentes en 60% de los casos. En este estudio la incidencia de infecciones del tracto urinario fue baja con 6% de casos afectados (dos pacientes), sin embargo, el tamaño de muestra fue diferente entre los dos estudios, 88 contra 32 pacientes.<sup>37</sup>

Se identificó un caso de nefropatía asociada a infección por virus BK representando una incidencia de 3.1% del total de casos con disfunción. Esta incidencia se aproxima a la reportada entre 5 y 7% de casos afectados en un estudio donde se analizaron 137 biopsias renales en un periodo post trasplante de 11 años y cuyo objetivo fue la búsqueda intencionada del virus BK mediante estudio histopatológico, inmunohistoquímica y microscopía electrónica.<sup>38</sup>

Los pacientes pediátricos trasplantados renales tienen mayor riesgo de adquirir infecciones debido al empleo de diálisis crónica, uso de terapias invasoras como catéteres intravenosos o intraperitoneales e inmadurez de su sistema inmunológico. En algunos pacientes, estas situaciones podrían predisponer al desarrollo de infecciones de tipo viral como por CMV y virus BK. Este tipo de infecciones se han reportado más frecuentes en etapas iniciales pos trasplante cuando la carga de inmunosupresión es mayor, son más severas y se asocian a causa de muerte hasta en 24 a 25% de los casos.<sup>35,39.</sup>

Aunque no hubo diferencia significativa en los signos vitales entre las diferentes causas de disfunción de injerto, la fiebre fue más frecuente en los pacientes con proceso infeccioso. Este hallazgo se consideró como parte de la respuesta inflamatoria sistémica asociada a la propia infección. Los pacientes con infección tuvieron la cifra más baja de leucocitos, un estado de inmunosupresión mayor en relación a las otras causas de disfunción de injerto que pudo haber contribuido a la adquisición de infecciones. En los pacientes infectados la función renal se encontró mejor conservada al mostrar mejores volúmenes urinarios, mejor TFG por arriba de 21 ml/min/1.73m<sup>2</sup>s.c y menor proteinuria en comparación con los pacientes con rechazo agudo. Es posible que a diferencia de otras causas de disfunción de injerto, el estado de inmunosupresión marcado en pacientes infectados favorezca una menor actividad inmunológica contra el propio injerto y la función renal resulte menos afectada.

Los inhibidores de calcineurina son los fármacos inmunosupresores más eficientes en la actualidad y son utilizados en la mayoría de los protocolos de trasplante renal. Sin embargo, diferentes estudios han descrito que la nefrotoxicidad asociada a ICN es la principal causa de disfunción de injerto renal a largo plazo.<sup>40,41</sup> Los resultados de nuestro estudio son compatibles con este reporte pues la toxicidad asociada a ICN afectó al 22% de nuestra población principalmente en periodo post trasplante mayor a 13 meses.

Estudios recientes mencionan que la disfunción de injerto a largo plazo también puede deberse al daño en la microcirculación causado por anticuerpos anti-HLA.<sup>42</sup>

En lo que respecta a la nefrotoxicidad asociada a ICN, ésta puede ser manejada con reducción de la dosis de los fármacos o con su retiro reemplazándolos por otros inmunosupresores. Un estudio aleatorizado de tamaño de muestra pequeño sugiere que la sustitución cambiar la ciclosporina por tacrólimus podría conducir a una mejoría en la función del injerto.<sup>43</sup>

Los pacientes con toxicidad por ICN presentaron mas frecuentemente temblor fino en manos, hirsutismo, acné e hiperglucemia con una mediana de 128 mg/dl. Estos pacientes también mostraron la menor TFG después de los pacientes con rechazo agudo, hiperkalemia y proteinuria significativa. Estudios previos han asociado este tipo de hallazgos con las dosis de los fármacos y sus niveles sanguíneos. La maniobra terapéutica es la misma que se menciona en el párrafo anterior.<sup>44,45</sup>

La proteinuria en el paciente trasplantado tiene una prevalencia alta hasta de 45%. Además de asociarse a glomerulonefritis de *novo* ó en recaída, la proteinuria en receptores de trasplante renal se ha asociado a nefropatía crónica del injerto, toxicidad por ICN, glomerulonefritis y rechazo agudo. Los niños con proteinuria tienen una menor sobrevida del injerto con riesgo 2 a 5 veces mayor de perderlo en relación a los que no tienen proteinuria. Se ha descrito que la reducción de proteínas en la dieta más el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o de bloqueadores de receptores de angiotensina pueden reducir el grado de proteinuria, sin embargo, aún no hay evidencia confiable de que estas estrategias mejoren la función del injerto o su sobrevida.<sup>46</sup>

La hipertensión arterial fue considerada por sí sola causa de disfunción de injerto en dos pacientes a los cuales no se les realizó biopsia renal. La hipertensión arterial mal controlada es por sí sola causa de pérdida progresiva de la función renal y en trasplantados renales que reciben inhibidores de calcineurina la incidencia puede ser hasta de 80%.<sup>47-49</sup>

La anemia (Hb < 12 g/dl)<sup>50</sup> fue un hallazgo bioquímico constante en nuestra población. La incidencia de esta alteración sanguínea posterior al trasplante varía entre 20 y 40% y su etiología es multifactorial incluyendo la propia función del injerto (producción de eritropoyetina), deficiencia de hierro, pérdidas sanguíneas, enfermedades concomitantes, infecciones y el uso frecuente de fármacos como IECA, bloqueador de receptores de angiotensina e inmunosupresores como azatioprina, derivados del ácido micofenólico, sirolimus y everolimus.<sup>50,51</sup>

Otros estudios mencionan que la anemia por sí sola contribuye a daño crónico del injerto, disfunción y rechazo agudo lo que podría explicar la frecuencia de esta alteración en nuestra población.<sup>52,53</sup> La anemia también favorece el desarrollo de hipertensión arterial entre otras alteraciones cardíacas como hipertrofia ventricular izquierda y falla cardíaca congestiva.<sup>54</sup>

El ultrasonido renal fue el estudio de imagen más empleado en nuestra población identificando cambios de tipo inflamatorio hasta en 94% de los pacientes con rechazo agudo y en más del 50% de los casos con infecciones y toxicidad por ICN. Este resultado coincide con una publicación reciente en la cual se menciona que el ultrasonido renal es el principal auxiliar diagnóstico para la detección de complicaciones en el trasplantado renal.<sup>55</sup>

La coincidencia entre el diagnóstico de ingreso y el diagnóstico de egreso se presentó en pacientes que al momento del reingreso hospitalario acudieron con reporte de biopsia renal previamente tomada. La falta de coincidencia en el resto de los casos probablemente se debió a la ausencia de un cuadro clínico característico a su vez matizado por el tratamiento inmunosupresor.<sup>56</sup>

Estudios multicéntricos, de mayor tamaño de muestra y con criterios de selección más estrictos aunados a una vigilancia clínica y paraclínica estrecha sobre el paciente pediátrico trasplantado renal podrían ser de utilidad para la detección oportuna de causas de disfunción de injerto renal.

## CONCLUSIONES

La incidencia de disfunción de injerto en nuestra población fue de 34.7%.

La causa más frecuente de disfunción de injerto fue rechazo agudo en 38% de los casos. Otras causas frecuentes de disfunción de injerto fueron procesos infecciosos y toxicidad por inhibidores de calcineurina.

El dolor en el sitio del injerto, aumento en su consistencia y el malestar general fueron síntomas comunes a todas las causas de disfunción de injerto.

La anemia, hipertensión arterial, proteinuria, hematuria y ultrasonido renal anormal fueron alteraciones frecuentes e independientes a la causa de disfunción.

Los pacientes con rechazo agudo tuvieron la cuenta leucocitaria más elevada y el mayor deterioro en la función renal.

En los pacientes con proceso infeccioso se reportó la cuenta leucocitaria más baja y la fiebre fue el signo más frecuente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.
2. Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter TH, Rufo KH, et al. Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. *Prev Chronic Dis* 2006;3:A57.
3. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331-40.
4. Pons R, Torregrosa E, Hernandez-Jaras J, Garcia H, et al. Estimation of the cost in the pharmacologic treatment of chronic renal failure. *Nefrología* 2006;26:358-64.
5. 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.
6. Ardissino G, Dacco V, Testa S, et al. Epidemiology of Chronic Renal Failure in Children: Data From the ItalKid Project. *Pediatrics* 2003;111:382.
7. Zamora I, Sanahuja M. Epidemiología, clasificación, etiología y patogenia de la enfermedad renal crónica. En Anton M, Rodríguez LM, editores. *Nefrología Pediátrica: Manual Práctico*. España: Panamericana, 2011: 287-292.
8. Martín D. Insuficiencia renal crónica: alternativas terapéuticas. En Arias M, Campistol JM, Morales JM, editores. *Manual de trasplante renal*. Madrid: Grupo 2 Comunicación Médica, 2005:11-15.
9. Martin P, Errasti P. Kidney Trasplant. *An Sist Sanit Navar* 2006; 29(2): 79-91.
10. Kerman RH. Immunogenetics, histocompatibility, and crossmatching for kidney transplantation. En: Kahan BD, Ponticelli C, editores. *Principles and practice of renal transplantation*. ed. United Kingdom: Martin Dunitz; 2000. 1-39.



11. Pham PT, Phan PA, Pham PC, Parkh S, Danovitch G. Evaluation of adult kidney transplante candidates. *Emin Dial* 2010; 23(6):595-605.
12. Singer J, Gritisch A, Rosenthal JT. The transplant operation and its surgical complications. En: Danovitch GM, editor. *Handbook of kidney transplantation*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. 193-211.
13. Govani MB, Kwong O, Batiuk TD, et al. Creatinine reduction ratio and 24-hour creatinine excretion on posttransplant day two: simple and objective tools to define graft function. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1645-9.
14. Rodrigo E, Ruiz JC, Pinera C, et al. Creatinine reduction ratio on post-transplant day two as criterion in defining delayed graft function. *Am J Transplant* 2004;4:1163-9.
15. Yang CW, Ahn HJ, Han HJ, et al. Pharmacological preconditioning with low-dose cyclosporine or FK506 reduces subsequent ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Transplantation* 2001;72:1726-7.
16. Takada M, Nadeau KC, Shaw DG, Tilney LN, Prevention of late renal changes after initial ischemia/reperfusion injury by blocking early selectin binding. *Transplantation* 1997; 64:1520-5.
17. Danovitch GM, Nast CC. Diagnosis and therapy of graft dysfunction. IN: Owen WF, Pereira BJ, Sayegh MG, eds. *Dialysis and transplantation*. Philadelphia: WB Saunders, 2000;31:568.
18. Kahan BD, Setpkowski SM. Immunobiology of allograft rejection. In Kahan BDE, Ponticelli C eds. *Principle and Practice of Renal Transplantation*. London: Martin Dunitz, 2000:41-87.
19. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-29.
20. Racusen LC, Halloran PF, Solez K. Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards. *Am J Transplant* 2004;4:1562-6.

21. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1545-9.
22. Rubin RH. Principles of antimicrobial therapy in the transplant patient. *Transpl Infect Dis* 2004;6:97-100.
23. Humar A, Michaels M, AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. 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; 6: 262-74.
24. Kahan BD, Ponticelli C. Immunosuppressive drugs: molecular and cellular mechanisms of action. In Kahan BD, Ponticelli C, eds. *Principles and Practice of Renal Transplantation*. London: Martin Dunitz, 2000;314-47.
25. Collaborative Transplant Study. CTS Outcome Graphs. 2011; Graph K-14103E-0711. Available at: <http://www.cts-transplant.org/public/introduction.shtml>. Accessed 11 June 2012.
26. Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet* 2011; 378: 1428.
27. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolckoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346: 580.
28. Kranz B, Kelsch R, Kuwertz-Bröking E, Bröcker V, Wolters HH, Konrad M. Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(7):1149-56.
29. El-Zoghby Z.M, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor J, Cosio FG. Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss. *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 527–535.
30. Kandathil JP, Calton N, Pawar B. Nonrejection pathology of renal allograft biopsies: 10 years experience from a tertiary care center in north India. *Indian J Pathol Microbiol* 2011 Oct-Dec;54(4):700-5.

31. Phelan P, O'Kelly P, Tarazi M, et al. Renal allograft loss in the first post-operative month: causes and consequences. *Clin Transplant* 2012;26(4):544-9.
32. Hymes LC, Warshaw BL, Hennigar RA, et al. Prevalence of clinical rejection after surveillance biopsies in pediatric renal transplants: does early subclinical rejection predispose to subsequent rejection episodes? *Pediatr Transplant* 2009;13:823-826.
33. Dart AD, Schall A, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Birk PE. Patterns of chronic injury in pediatric renal allografts. *Transplantation* 2010;89:334-340.
34. Ansell D, Udayaraj UP, Steenkamp R, Dudley CR. Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care?: data from the UK renal registry. *Am J Transplant* 2007; 7(5):1167-76.
35. Jain M, Gupta RK, Kumar A, Mandhani A, Sharma RK. Significance of "Zero hour" graft biopsy in live related renal allograft recipients. *Indian J Nephrol* 2003;13:98-103.
36. Kandathil JP, Calton N, Pawar B. Nonrejection pathology of renal allograft biopsies: 10 years experience from a tertiary care center in north India. *Indian J Pathol Microbiol* 2011 Oct-Dec;54(4):700-5.
37. Kosmadakis G, Daikos GL, Paviopoulou ID, Gobou A, Kostakis A, Tzanatou-Exarchou H, Boletis JN. Infectious complications in the first year post renal transplantation. *Transplant Proc* 2013, 45(4):1579-83.
38. Huan G, Wang CX, Zeng WT, et al. Clinical feature and analysis on the clinical related factors of BK virus associated nephropathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011; 91(34):2402-6.
39. Kirk AD, Knechtle SJ, Larsen CP, Newell KA, Pearson TC. Miles to go. *Am J Transplant* 2011; 11: 1119.
40. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR, Lamb KE. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.

41. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.
42. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. Antibody-Mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant* 2009;9:2520-31.
43. Meier M, Nitschke M, Weidtman B, Jabs WJ, Wong W, Suefke S, et al. Slowing the progression of chronic allograft nephropathy by conversion from cyclosporine to tacrolimus: a randomized controlled trial. *Transplantation* 2006;81:1035-40.
44. Baczkowska T, Durlik M. Calcineurin inhibitor sparing immunosuppressive regimens in kidney allograft recipients. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119(5): 318-25.
45. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta- analysis. *Transplantation* 2010;89:1-14.
46. Knoll GA. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1131-44.
47. Jevnikar AM, Mannon RB. Late kidney allograft loss: What we know about it, and what we can do about it. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:S56 -67.
48. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998;53:217-22.
49. Opelz G, Dohler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated , with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005;5:2725-31.
50. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, Covic A, Roche A, Marsh J, et al. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006;81:1112-8.
51. Vanrenterghem Y. Anemia after kidney transplantation. *Transplantation* 2009;87:1265-7.

52. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G, Rosivall L, Rempert A, Novak M, Mucsi I: Anemia is associated with mortality in kidney transplanted patients: A prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007; 818– 824.
53. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, Greenwood R, Feldman HI, Port FK, Held PJ: Anemia in hemodialysis patients on five European countries: Association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:121–132.
54. Ponticelli C, Villa M: Role of anemia in cardiovascular mortality and morbidity in transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:41–46.
55. Nixon JN, Biyyam DR, Stanescu L, et al. Imaging of pediatric renal transplants and their complications: a pictorial review. *Radiographics* 2013, 33(13):1227-51.
56. Cattran DC, Fenton SSA. Contemporary management of renal failure: Outcome of the failed allograft recipient. *Kidney Int* 1993;43(41):S36-S39.