

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**



**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**“TRATAMIENTO Y EVOLUCION DEL RECHAZO HUMORAL CON C4D
POSITIVO EN NIÑOS POSTRASPLANTADOS RENALES DE LA UMAE
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL”.**

**INVESTIGADOR
MCP. PAOLA ALEJANDRA FLORES GUEVARA
DIRECTOR DE TESIS
M. en C. ARACELI CISNEROS VILLASEÑOR**

Guadalajara, Jalisco. Febrero 2014



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.

INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M.C.P. Paola Alejandra Flores Guevara

Residente de la Subespecialidad en Nefrología Pediátrica.

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: M. en C. Araceli Cisneros Villaseñor

Médico especialista en Nefrología Pediátrica, Diálisis y trasplante pediátrico.

Coordinador Hospitalario de donación y trasplante.

Maestra en Ciencias Médicas

Diplomado en Coordinación Hospitalaria de Donación y Trasplante.

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Soledad Zarate Ramírez

Médico especialista en Nefrología Pediátrica, Diálisis y trasplante pediátrico.

Dra. Yuridia L. Plascencia Gamboa

Médico especialista en Nefrología Pediátrica, Diálisis y trasplante pediátrico.

Dra. Arisbeth Villanueva Pérez

Médico especialista Adscrito al Departamento de Patología Nefrológica, UMAE, CMNO, IMSS, Guadalajara Jalisco.

RESUMEN

“Tratamiento y evolución del rechazo humoral con C4d positivo en niños postrasplantados renales de la UMAE Hospital de Pediatría, Instituto Mexicano del Seguro Social”.

Antecedentes. La incidencia de rechazo agudo humoral (RAH) alcanza un 10%. Es causa de pérdida de injertos de 3 a 7% al año. El tratamiento del RAH esta basado en plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa y rituximab, parecen seguros y altamente efectivos.

Objetivo. Conocer la evolución post tratamiento del rechazo humoral en niños trasplantados renales de la UMAE HP CMNO del 1º de julio 2012 al 31 de Octubre del 2013.

Material y métodos. Estudio de tipo descriptivo retrospectivo. Se incluirán todos los pacientes post. trasplantados renales en la UMAE, con rechazo humoral C4d positivo. La captación de información se realizó en un anexo, obteniendo los datos del expediente. Se realizó el análisis de datos y se obtuvieron frecuencias, medias, medianas, porcentajes, valores máximos y mínimos.

Resultados. Se estudiaron 16 pacientes con rechazo humoral, el tiempo de presentación fue 21.8 meses postrasplante. La sobrevida del injerto fue 81%, 3 pacientes perdieron el injerto. 4 pacientes regresaron a su creatinina basal, 9 mantienen niveles hasta de 2.5 mg/dL. 8 pacientes (50%) presentan lesiones histológicas de componente humoral posterior al tratamiento. 50% de los pacientes de la población presentaron complicaciones infecciosas posterior al tratamiento.

Conclusiones. La efectividad del tratamiento utilizado para RH continúa siendo incierta, la mayoría de la población se encuentra con valores de Cr por arriba de sus basales y valores intermedios para su edad.

ABREVIATURAS

RH	Rechazo humoral
RAH	Rechazo agudo humoral
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
ADE	Anticuerpos antidonador específico
CPT	Capilaritis peritubular
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
MICA	MHC-class I-related chain A
MICB	MHC-class I-related chain B
PRA	Panel de anticuerpos reactivos
C4d	Producto de degradación del factor del complemento C4
PP	Plasmaféresis
IA	Inmunoabsorción
IVIG	Inmunoglobulina intravenosa
ATG	Globulina antitimocítica
TFG	Tasa de filtración glomerular
CDC	Citotoxicidad mediada por anticuerpos
MMF	Micofenolato de mofetil
PDN	Prednisona
AZA	Azatioprina
CSA	Ciclosporina
SRL	Sirolimus
AntiCD20	Rituximab
DMC	Donador de muerte encefálica

INDICE

	No. Página
1. Antecedentes.....	7
1.1 Clasificación del Rechazo.....	8
1.2 Mecanismos de daño del rechazo agudo mediado por anticuerpos.....	9
1.3 Criterios de Banff para rechazo humoral agudo.....	12
1.4 Valoración de los depósitos de C4d	12
1.4.1 Métodos de detección de C4d.....	14
1.5 Capilaritis peritubular.....	15
1.6 Tratamiento del rechazo agudo humoral.....	15
2. Marco de referencia.....	18
3. Planteamiento del problema.....	23
3.1 Pregunta de investigación.....	24
4. Justificación	24
5. Objetivos.....	25
5.1 Objetivo general.....	25
5.2 Objetivos particulares.....	25
6. Hipótesis.....	26
7. Diseño del estudio.....	26
8. Materiales y métodos.....	26
8.1 Tamaño de la muestra.....	27
8.2 Criterios de selección.....	27
8.2.1 Criterios de inclusión.....	27
8.2.2 Criterios de exclusión.....	27
8.2.3 Criterios de eliminación.....	27
8.3 Definición de las variables.....	28
8.3.1 Operacionalización de las variables.....	28
8.4 Descripción de procedimientos.....	36
8.5 Análisis estadístico.....	36
8.5.1 Calendario de actividades.....	37

8.6 Recursos.....	38
8.6.1 Recursos humanos.....	38
8.6.2 Recursos materiales.....	38
8.6.3 Recursos financieros.....	39
9. Validación de datos.....	40
10. Limitaciones y sesgos	40
11. Consideraciones éticas.....	40
12. Resultados.....	41
12.1 Datos generales.....	41
12.2 Compatibilidad.....	43
12.3 Datos del trasplante renal.....	45
12.4 Rechazos celulares previos.....	46
12.5 Rechazo humoral.....	50
13. Discusión.....	63
14. Conclusiones.....	69
15. Recomendaciones.....	71
16. Bibliografía.....	72
17. Anexos.....	75

1. ANTECEDENTES

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con falla renal terminal.

En 1902 Ullman realizó el primer autotrasplante de riñón en un perro a nivel de cuello. A Carrel se le concedió en 1912 el Premio Nobel de Medicina por el desarrollo de diferentes técnicas de suturas vasculares, que continúan utilizándose en la actualidad. En 1933 Voronoy llevo a cabo el primer trasplante en humanos. El año 1954 fue clave en la historia del trasplante renal ya que Murray y Merrill consiguieron el primer éxito definitivo entre hermanos gemelos monozigotos (univitelinos). (García de Jalón y col., 2003).

Las principales causas de pérdida de injertos son la muerte del paciente con injerto funcionando, especialmente de causa cardiovascular y la nefropatía crónica del injerto que resulta un problema relevante. Dentro de las causas de nefropatía crónica destaca la causa inmunológica. Una de las causas de pérdida de injertos de origen inmunológico son los rechazos agudos, los que pueden ser de origen celular o humoral. (Pefaur y col., 2010).

La incidencia de rechazo agudo humoral (RAH) alcanza a un 10%, la que ha aumentado por un mejor reconocimiento de éste, y es causa de pérdida de los injertos de 27 a 40% al año. Esto difiere del comportamiento clínico del rechazo agudo celular, el cual es más benigno y es causa de pérdida de injertos de 3 a 7% al año. (Pefaur y col., 2010).

En la última década ha quedado demostrado que pacientes altamente sensibilizados presentan una elevada incidencia de rechazo mediado por

anticuerpos tanto tempranos como tardíos; esta incidencia alcanza cifras de 40% en receptores de trasplante renal. (Burns y col., 2008).

Al analizar sistemáticamente los depósitos de C4d en capilares peritubulares en biopsias de aloinjertos renales y correlacionar los resultados con ADE detectados en el suero, se ha estimado que la incidencia global de RAH después de un trasplante de riñón es de 2 - 10%, es decir que un 20 - 30% de todos los episodios de rechazo agudo tienen una componente humoral. (Crespo y col., 2001).

1.1 Clasificación del rechazo

El **rechazo hiperagudo**, manifestado por trombosis intravascular, isquemia y falla del injerto inmediata, es mediado por anticuerpos preformados contra antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

El **rechazo agudo** del injerto se caracteriza por una disminución súbita de la función del injerto renal acompañada de infiltración de mononucleares con o sin inflamación vascular, puede ser precipitado por células T y/o aloanticuerpos y ocasiona pérdida del injerto si no se trata.

El **rechazo crónico**, definido como un deterioro lento y progresivo en la función renal asociado a arteriopatía del injerto y fibrosis, puede estar mediado por células T y/o anticuerpos anti-injerto formados post trasplante, que interactúan con componentes del sistema inmune innato en conjunción con una variedad de factores no inmunes. (Galeas y col., 2010).

En los últimos años se ha obtenido evidencia del papel fundamental que juegan las células B y sus productos, los anticuerpos, en la patogénesis del rechazo

agudo. Estos pacientes suelen presentar rechazo severo resistente a la terapia convencional en contra de células T. (Galeas y col., 2010).

El **rechazo mediado por anticuerpos** (Rechazo Humoral) es actualmente reconocido como uno de los retos más importantes en el escenario de trasplante renal. (Puttarajappa y col., 2012).

Los rechazos mediados por anticuerpos agudos o RAH difícilmente pueden ser diferenciados de los eventos de rechazo agudo celular con base exclusiva en la clínica. (Takemoto y col., 2004).

1.2 Mecanismos de daño en el rechazo agudo mediado por anticuerpos.

El sistema inmune del receptor puede dañar el injerto a través de diversos mecanismos que se sobreponen.

El mecanismo principal del daño que acontece en los rechazos agudos mediados por anticuerpos involucra la activación de la vía clásica del complemento por el complejo antígeno-anticuerpo antidonador específico (ADE), ello a su vez da lugar a la formación del complejo de ataque de membrana. El daño del endotelio también produce activación plaquetaria y formación de microtrombos. Los antígenos blanco de los ADE se encuentran en abundancia en el endotelio y ello explica los hallazgos histopatológicos más frecuentemente detectados en los cuadros agudos, consistentes en capilaritis peritubular (CPT) y glomerulitis. (Alberú GJ, 2013).

Los rechazos mediados por anticuerpos son ocasionados en su gran mayoría por aloanticuerpos dirigidos contra antígenos leucocitarios humanos (HLA) Clase I y Clase II del MHC, antígenos presentes en el endotelio vascular de los injertos

renales. Adicionalmente se conoce la participación, en algunos casos de anticuerpos dirigidos contra otras determinantes antigénicas específicas tales como MICA (MHC-class I-related chain A) y MICB (MHC-class I-related chain B). (Stastny y col., 2009).

Otros anticuerpos no-HLA capaces de producir rechazo mediado por anticuerpos como los anticuerpos anti-receptor tipo I de la angiotensina II, anticuerpos contra antígenos ABO, contra antígenos específicos de plaquetas y contra polimorfismos que involucran quimiocinas y sus receptores. (Alberú GJ, 2013).

Los anticuerpos anti HLA pueden encontrarse de manera preexistente al trasplante como resultado de la exposición del individuo a eventos tales transfusiones, embarazos y trasplantes previos y condicionar diversos grados de sensibilización. (Zou y col., 2007).

El grado de sensibilización es estimado mediante porcentaje de Panel de anticuerpos reactivos (PRA). El desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio, muy sensibles, han incrementado la habilidad de definir a los pacientes altamente sensibilizados e identificar a pacientes con existencia de ADE. (Amico y col., 2009).

El diagnóstico y el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos antidonante o rechazo humoral, es una de las principales discusiones que lidera actualmente el ámbito del trasplante renal. (Mosquera y col., 2011).

Halloran, et al., a principios de 1990, describieron la tríada disfunción de injerto, neutrófilos en capilares peritubulares y presencia de anticuerpos antidonante de tipo HLA tipo I, que definía una entidad nueva distinta al rechazo celular agudo clásico y al rechazo hiperagudo. (Halloran y col., 1992)

Feucht, et al., fueron los primeros investigadores que utilizaron como prueba diagnóstica el anticuerpo anti-C4d. Este es un producto de degradación del factor del complemento C4, que se activa normalmente en la vía clásica y que forma una unión covalente con los elementos tisulares en el lugar de activación que es estable y duradera, características por las cuales es útil como marcador diagnóstico. (Feucht y col., 1993)

Mauiyyedi, et al., demuestran una sensibilidad del 95% y una especificidad del 96% para el C4d, siempre y cuando se incluya la presencia de ADE como criterio diagnóstico de RAH. Sin embargo existen otros autores que encuentran una sensibilidad mucho más baja (entre el 23 y 31%), pero mantienen una especificidad del (93%), en relación con la presencia de anticuerpos antidonante anti-HLA (Mauiyyedi y col., 2002).

Ginevria y col., 2012 realizaron una serie con la utilización de sueros recogidos antes del trasplante, y después del trasplante, se evaluaron retrospectivamente 82 receptores renales pediátricos primarios consecutivos, sin anticuerpos ADE antes del trasplante. En 4.3 años de seguimiento, 19 pacientes (23 %) desarrollaron ADE de novo mientras que 24 pacientes tenían no ADE de novo (29 %). Los ADE aparecieron en un tiempo medio de 24 meses después del trasplante y se dirigieron principalmente a los antígenos HLA -DQ. Entre los 82 pacientes, ocho desarrollaron rechazo mediado por anticuerpos con C4d + y con C4d negativo. La correlación entre rechazo mediado por anticuerpos con ADE fue ($p < 0,01$). En dicha cohorte pediátrica, identificar ADE significa un riesgo de disfunción renal, rechazo mediado por anticuerpos y pérdida del injerto (Ginevria y col., 2012).

1.3 Criterios de Banff para rechazo humoral agudo

1. Evidencia morfológica de daño agudo tisular en el órgano trasplantado.
 - a) Daño tubular agudo
 - b) Neutrófilos y/o células mononucleares en capilares peritubulares y/o glomérulos, y/o trombosis capilar.
 - c) Arteritis intimal/necrosis fibrinoide/inflamación intramural o transmural en arterias.
2. Evidencia inmunopatológica de actividad de anticuerpos: C4d y/o inmunoglobulinas en capilares peritubulares. El depósito de C4d debe ser intenso y difuso (>50%)
3. Evidencia serológica de anticuerpos circulantes contra antígenos HLA u otros antígenos antiendotelio del donante.

Son necesarios los tres criterios para hacer un diagnóstico definitivo de RAH. (Racusen y col., 2003).

1.4 Valoración de los depósitos de C4d

Para el diagnóstico de RAH los depósitos de C4d en capilares peritubulares deben ser intensos y difusos (>50%), un aspecto controvertido es el significado de los depósitos focales y no intensos de C4d. Estos depósitos focales podrían ser la traducción de un rechazo mediado por anticuerpos de intensidad menor o bien ser el reflejo de un proceso dinámico, y estos depósitos corresponderían a una fase precoz del proceso o a una fase tardía en la que parte de los depósitos ya hayan sido eliminados. (Mosquera y col., 2011).

Se han establecido los criterios para graduar los depósitos de C4d.

Tabla 1. Scoring de depósitos de C4d (porcentaje de la biopsia o en cinco campos de gran aumento).

C4d0	Negativo	0%
C4d1	Mínimo C4d	1 - < 10%
C4d2	Focal C4d	10-50%
C4d3	Difuso C4d	> 50%
Tabla extraida de Banff 07. Classification of renal allograft pathology Updates and future directions. Am J Transplant 2008;753-60		

Tabla 2. Scoring de C4d en capilares peritubulares.

Scoring C4d (% de área de biopsia +)	Inmunofluorescencia	Inmunohistoquímica
C4d0 negativo (0%)	Negativo	Negativo
C4d1 Mínimo (1-10%)	Negativo	Desconocido
C4d2 Focal (10-50%)	Desconocido	Positivo (?)
C4d3 Difuso (>50%)	Positivo	Positivo
Tabla extraida de Banff 07. Classification of renal allograft pathology. Updates and future directions. Am J Transplant 2008;753-60		

Se puede concluir que el depósito focal o poco intenso no es suficiente para el diagnóstico de RAH, pero obliga a realizar pruebas para detección de ADE y hacer un seguimiento estrecho y cuidadoso del paciente.

Otros puntos que deben valorarse en la biopsia con respecto al C4d son los siguientes: la positividad en capilares peritubulares es más intensa en la corteza que en la médula renal; los depósitos de C4d en arteriolas, intima arterial y

membranas basales de túbulos, así como en glomérulos se consideran inespecíficos. (Mosquera y col., 2011).

1.4.1 Métodos de detección de C4d

Existen 2 métodos de detección de C4d: Inmunofluorescencia indirecta e inmunohistoquímica. La inmunofluorescencia indirecta con anticuerpo monoclonal anti C4d, es un método sensible, reproducible y sencillo de interpretar. Es necesario disponer de material congelado. La inmunohistoquímica con anticuerpo policlonal ofrece, como principal ventaja sobre la inmunofluorescencia, el hecho de realizarse sobre material incluido en parafina, pero es una técnica menos reproducible y más difícil de interpretar, sobre todo en los casos de intensidad débil o focal. (Mosquera y col., 2011).

Estudios realizados por Mihatsch al comparar ambos métodos de análisis de C4d, han demostrado que la técnica de inmunohistoquímica es menos sensible que inmunofluorescencia. (Seemayer y col., 2007).

Vargha y col., realizaron un estudio reevaluando biopsias renales desde 1990 en 36 niños (18 varones, 18 mujeres) que habían recibido su aloinjerto (9 de donador vivo, 27 de cadáver). Las indicaciones clínicas para la biopsia eran 16 rechazos agudos resistentes a esteroides, 11 rechazos crónicos y otros nueve diagnósticos. En general, los depósitos de C4d fueron encontrados en nueve casos (25 %), ocho de ellos con rechazo resistente a esteroides. Seis de estos ocho aloinjertos se perdieron durante los 36 meses de seguimiento clínico, una significativa tasa más alta que en las biopsias con C4d negativo ($p < 0,05$). Por lo tanto, C4d resultó ser un excelente predictor de supervivencia del injerto. Concluyeron que la alta

prevalencia de la tinción de C4d positivo en rechazos resistentes a esteroides muestra la importancia de la parte humoral del sistema inmune en el trasplante pediátrico y la necesidad de crear terapias innovadoras para la población de alto riesgo. (Vargha y col., 2006).

1.5 Capilaritis Peritubular

De acuerdo con el esquema de Banff, CPT se refiere a una acumulación de células inflamatorias. CPT suele acompañar a procesos mediados por C4d, especialmente RAH. Además, Aita et al. Informó que la presencia de CPT en biopsias de aloinjerto renal se asoció con el desarrollo de rechazo crónico y nefropatía crónica del aloinjerto. Sin embargo, la mayoría de estos rasgos morfológicos por sí solos no son suficientemente específicos ni sensibles, aunque las investigaciones han confirmado una relación entre CPT y C4d. (Jin y col., 2013).

1.6 Tratamiento del rechazo agudo humoral

El tratamiento del RAH basado en plasmaféresis (PP) / inmunoadsorción (IA), inmunoglobulina intravenosa (IVIG) a altas dosis y rituximab, parecen seguros y altamente efectivos. (Pefaur y col., 2010).

El objetivo del tratamiento del rechazo agudo humoral, es eliminar anticuerpos preformados en el receptor y evitar o disminuir la formación de anticuerpos de novo post trasplante. Consiste en remover los anticuerpos circulantes deletéreos a través de PP o IA. Inhibir la proliferación y activación de células B, a través

rituximab: monoclonal anti CD20 y suero anticuerpos antilinfocito que también induce apoptosis de células B. Prevenir la síntesis de aloanticuerpos a través de IVIG en altas dosis (1-2 g/kg), o inmunoglobulina hiperimmune CMV a bajas dosis (100 mg/kg) como también alternativamente con el uso de rituximab. (Pefaur y col., 2010).

Los mecanismos de acción de IVIG son tan amplios como por ejemplo altera el tamaño y composición de los complejos inmunes, liga e inactiva componentes del complemento C3b y C4b, modula citocinas pro-inflamatorias, disminuye dosis dependiente la producción de interleucina 6 (IL6), y suprime la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y de interleucina 2 (IL2), interactúa con los fragmentos de Fab y Fc de la inmunoglobulina entregando una señal negativa a células B con cesación de la proliferación y probable inducción de apoptosis. (Akalín y col., 2005).

El rituximab es un anticuerpo monoclonal específico contra células B CD20 positivas, induce apoptosis de células pre B, células B inmaduras, células B maduras y células B de memoria, sin embargo, no induce apoptosis de células plasmáticas, ya que CD20 no es expresado en estas, de manera que al menos desde un punto de vista teórico no induciría reducción de anticuerpos. Sin embargo ha sido demostrado en pacientes en diálisis que además de inducir depleción de célula B, induce reducción de los títulos de anticuerpos después de su aplicación, con disminución de títulos de anticuerpos reactivos con PRA de 55% a 18%. (Pefaur y col., 2010).

El RAH es a menudo resistente a los protocolos de tratamiento que incluyen tanto altas dosis de esteroides y la terapia con anticuerpos como globulina antitimocítica (ATG) u OKT3. Por lo tanto, eliminación de aloanticuerpos combinados con la supresión de la producción de anticuerpos son objetivos esenciales para los resultados exitosos. Las estrategias terapéuticas para los episodios de RAH refractarios han incluido combinaciones de PP o IA, tacrolimus, micofenolato de mofetil (MMF) y / o IVIG, así como el rituximab. Sin embargo, la estrategia óptima (es decir, las combinaciones exactas de agentes, así como la duración de protocolos) para tratar RAH aún queda por definir. Recientemente, la terapia con anticuerpo monoclonal anti-CD20 se ha utilizado como una terapia principal de rescate para algunos episodios RAH. (Venetz y col., 2007).

2. MARCO DE REFERENCIA

Ibernon et al informaron de la recuperación de pacientes con una combinación de las técnicas de eliminación de anticuerpos con IVIG en 5 de 7 pacientes que experimentan RAH, 1 de los cuales habían recibido su tercer trasplante. (Ibernon y col., 2005).

Becker informó una serie de 27 pacientes diagnosticados con rechazo mediado por anticuerpos confirmado por biopsia y resistente a los esteroides. En los cuales la adición de rituximab mejoro la función renal en 24 pacientes. (Becker y col., 2004).

Munoz y col., 2008. Realizaron un estudio en donde se incluyeron siete pacientes altamente sensibilizados, con una edad media de 39 años y una media de seguimiento de 3 meses. Su PRA promedio fue de 62 %. Cinco pacientes (71%) fueron retrasplantes, uno tenía antecedentes de una prueba cruzada positiva, y dos tuvieron embarazos múltiples. Dos tenían anticuerpos específicos del donante, pero pruebas cruzadas negativas de tejido. Todos tenían donantes vivos, seis pacientes recibieron una sola dosis de rituximab (375 mg/m²) 1 día antes del trasplante y uno recibió dos dosis después de 19 sesiones de PP por rechazo humoral y disminución del filtrado glomerular. La media de los niveles de creatinina mostrados fueron 1,1 y 1,2 mg / dl en 1 y 6 mes postrasplante. Dos receptores experimentaron rechazo agudo humoral a 1 meses después del trasplante. Ambos recibieron pulsos de esteroides, uno de los cuales era

resistente a esteroides y requirió terapia con alemtuzumab y PP. La función del injerto de ambos mejoro con valores de creatinina de 1.3 mg / dL. El rituximab se puede administrar de forma segura y puede ser eficaz para mejorar los resultados entre los pacientes con trasplante renal altamente sensibilizados. (Munoz y col., 2008).

Alausa et al describieron un paciente de 49 años de edad, quien recibió un trasplante de donante vivo y se le diagnosticó rechazo agudo 2A de Banff, con poca respuesta al tratamiento con ATG, se repitió la biopsia la cual revela la presencia de células T y B con expresión de CD3 y CD20. Su función renal mejoró después del tratamiento con muromonab (7 x 5 mg/día) y rituximab (175 mg/m²) manteniendo función renal estable en el primer año después del trasplante. (Alausa col., 2005).

Celik reporto un caso de un paciente con RAH que no responde a los esteroides y que requería hemodiálisis. Debido a la dificultad de la contratación, se pudo sólo administrar una pequeña cantidad de IGIV, no hubo respuesta a ATG y PP. Sin embargo la administración de una sola dosis de rituximab mejoró su función renal en la primera semana y la liberó de hemodiálisis. Su la función renal es estable a 1 año postrasplante. En conclusión, el rituximab se debe considerar para el tratamiento de rechazo humoral resistente a los esteroides, ATG, PP y terapia IGIV. (Celik y col., 2008).

Kaposztas y sus colaboradores realizaron un análisis retrospectivo que documentó el beneficio de la administración de rituximab además de la PP. Fue un estudio retrospectivo de los datos de 54 pacientes con trasplante de riñón tratados por RAH entre 2001 y 2006, incluyendo 26 pacientes que recibieron PP más rituximab (Grupo A), en comparación con 28 sujetos que se sometieron a PP sin rituximab (Grupo B). Sólo los pacientes cuyos niveles de IgG sérica estaba por debajo de los valores normales recibieron IVIG. Las variables clínicas y demográficas que evaluaron injerto/paciente fueron una sobrevida a los dos años después del diagnóstico, la clasificación de Banff de los rechazos, creatinina sérica y tasa de filtración glomerular (TFG) calculada al inicio del estudio, la resolución, así como tres, seis, doce y veinticuatro meses después. Los resultados fueron: Las características demográficas de las cohortes no mostraron diferencias significativas. La supervivencia del injerto a dos años para los pacientes tratados con rituximab además de PP fue de 90 %, significativamente mejor que el 60 % en la cohorte de PP ($p = 0,005$). Tras el análisis multivariado rituximab fue el factor más importante ($\ddagger 0,009$), mientras que, IVIG también produjo una utilidad efecto ($p = 0,05$). Ni la media ($0,42 \pm$) ni la pendiente ($p = 0,25$) de valores de FG mostraron una diferencia significativa entre los riñones recuperados más de 24 meses después de la finalización del tratamiento RAH. En conclusión la adición de rituximab mejora los resultados del tratamiento con PP en episodios rechazo mediado por anticuerpos. (Kaposztas y col., 2009).

Hernández y colaboradores en el Hospital Universitario de Canarias, pusieron en marcha el año 2008, un protocolo de tratamiento de inducción para pacientes

hipersensibilizados que reciben injerto renal de cadáver utilizando IVIG, PP y rituximab, más una inmunosupresión triple con prednisona (PDN), tacrolimus, y MMF. Se trataron 4 pacientes todos ellos presentaban una tasa de anticuerpos anti HLA (PRA) determinado por citotoxicidad mediada por anticuerpos (CDC) y luminex, superior al 75%. El tratamiento desensibilizante consistía en: 1. Primer día posterior al trasplante rituximab 375 mg/m² que se repetía a igual dosis al séptimo día. 2. PP en los días 3, 5, 7 posteriores al trasplante con infusión de IVIG, a dosis de 0.5 g/kg, tras cada sesión y posteriormente un refuerzo a 1 gr/kg en los días 10, 11 y 30 posteriores al trasplante. El tiempo de seguimiento posterior al trasplante fue de 10 a 14 meses y la supervivencia de paciente y del injerto fue del 100%; solo un paciente sufrió un RAH y otro celular, la paciente con RAH fue manejada con siete sesiones de PP e IVIG tras cada sesión sin resultado favorable por lo que se realizó nueva biopsia encontrando nuevamente datos de RAH con tinción C4d positiva junto con rechazo agudo celular IIA, y toxicidad por inhibidores de calcineurina, recibió 3 bolos de metilprednisolona y 2 dosis de rituximab, la evolución posterior fue muy favorable. La estrategia de combinar estas medidas pudiera representar la mejor elección terapéutica en estos enfermos, en especial cuando se detecta precozmente el RAH mediante técnicas histológicas o serológicas. (Rufino y col., 2010).

Galeas y col., 2010 realizaron un estudio en el Hospital Infantil de México, en el que se incluyeron pacientes con rechazo de injerto de marzo del 2006 a abril del 2009. El diagnóstico de rechazo se realizó por biopsia según clasificación de Banff. En todas se realizó inmunohistoquímica para C4d, además se realizó

determinación de anticuerpos anti HLA por Luminex. Se estudiaron 21 pacientes: 17 con rechazo celular (tratados con bolos de MPD 3 a 5 días). 4 con RH, 3 de ellos tratados con PP cada tercer día con recambio de un volumen de plasma de 90 a 120 min y reposición de albumina, más IVIG 500 mg/kg y rituximab 375 mg/m²/semana en 2 dosis.

El 52.3% (11/21) pacientes presentaron ADE, de los cuales 19% (4/21) contra antígenos HLA clase I, 23.8% (5/21) para clase II y 9.5% (2/21) para ambos tipos de antígenos. En cuanto a los anticuerpos anti HLA inespecíficos el 95.2% (20/21) desarrollaron este tipo de anticuerpos. Todos los pacientes con RH presentaron anticuerpos no específicos clase I, y solo 2 presentaron para clase I. El resultado fue: que un 75% de los pacientes que presentaron RH respondieron al tratamiento con PP, IVIG y rituximab. Los datos sugieren que la presencia de ADE y no específicos están relacionados con el rechazo agudo y menor sobrevida del injerto. (Galeas y col., 2010).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como ya se ha mencionado anteriormente el trasplante renal constituye actualmente el mejor tratamiento para pacientes con enfermedad crónica, sin embargo en nuestro país no se cuenta con una cultura que favorezca la donación de órganos cuando se presenta muerte cerebral, siendo aun más difícil que las personas con este tipo de patología reciban dicho tratamiento, siendo entonces necesario la obtención de órganos a través de donadores vivos, en nuestra población pediátrica, la mayoría de donadores son los padres y en un gran número de pacientes su única oportunidad de poder ser trasplantados, lo cual hace creciente la necesidad de que dicho injerto renal sea viable y con una aceptación a largo plazo, sin embargo hoy en día nos enfrentamos a grandes problemas que no permiten dicho objetivo tales como son los rechazos agudos de injerto principalmente los rechazos mediados por anticuerpos que son una verdadera catástrofe que disminuye la sobrevida del injerto y en muchos casos incrementa la pérdida de los mismos, además de que eleva la morbimortalidad de los pacientes, y causa un impacto demasiado importante en los servicios de salud, puesto que los costos del manejo de dichos rechazos son sumamente elevados.

En base a todo lo descrito anteriormente en el RAH, a la variabilidad en la incidencia y la diversidad de terapéutica empleada en este tipo de respuesta inmunológica es que nos hemos planteado la siguiente pregunta de investigación:

3.1 ¿Cuál es la evolución con el tratamiento recibido en los niños trasplantados renales con presencia de Rechazo humoral con C4D positivo en la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente?

4. JUSTIFICACION

MAGNITUD

El fenómeno inmunológico de rechazo siempre será una posibilidad a suceder en el paciente receptor de un injerto. El RH es en menor frecuencia, se han reportado la presencia hasta en un 8 a 10 % y definitivamente es un evento catastrófico. Una vez que se presenta es causa de pérdida de los injertos de 27% a 40% en un tiempo de un año.

TRASCENDENCIA

El reconocimiento del RH como una nueva entidad clínica ha permitido la exploración de la formación de ADE y la aplicación de nuevas terapias anti rechazo, con el objetivo de modular la respuesta inmunológica del huésped ante el injerto, porque una vez presentado RH, la sobrevida del injerto se verá disminuida.

FACTIBILIDAD

Se tiene en control un promedio de 280 pacientes en seguimiento de trasplante en la unidad de trasplantes de la UMAE HP, de los más de 1156 que se han realizado en este centro. Si el paciente presenta una disfunción de injerto, se inicia su

protocolo de estudio el cual lleva una biopsia renal del injerto con microscopía de luz, inmunofluorescencia y C4d.

VULNERABILIDAD

De acuerdo a los estudios y las estadísticas referidas previamente hemos visto el gran impacto que tiene el RH, tanto por la complejidad para su diagnóstico y tratamiento, así como el alta incidencia de pérdida de injertos que ocasiona, lo cual hace de suma importancia su reconocimiento temprano y manejo inmediato

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer la evolución post tratamiento del rechazo humoral con C4d positivo en los niños trasplantados renales de la UMAE Hospital de Pediatría en un periodo del 1º de julio 2012 al 31 de Octubre del 2013.

5.2 OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar la evolución clínica en cada uno de los casos de pacientes con RH.
2. Evaluar la respuesta al tratamiento de Plasmaféresis, Inmunoglobulina humana y anti CD20 en la disfunción del injerto.
3. Identificar las complicaciones médicas y/o quirúrgicas que presentan los pacientes posteriores al tratamiento del rechazo humoral.

4. Determinar la condición histológica del injerto con una biopsia renal al mes del tratamiento.

6. HIPOTESIS

La Prescripción de plasmaféresis, seguida de inmunoglobulina humana y una dosis de anti CD20 es efectiva en el tratamiento de rechazo humoral.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio de tipo descriptivo retrospectivo.

8. MATERIALES Y METODOS

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes pos trasplantados renales con presencia de C4d positivo en tejido renal de la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

LUGAR DE REALIZACION

Unidad de trasplantes, Servicio de Nefrología Pediátrica, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

8.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes trasplantados renales de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional de Occidente en el Instituto Mexicano del Seguro social del periodo 1º de julio 2012 al 31 de Octubre del 2013, que presenten C4D positivo en tejido renal que concluya el diagnóstico de rechazo humoral.

8.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

8.2.1 CRITERIOS DE INCLUSION

- Todos los pacientes trasplantados renales en la UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, con datos clínicos y laboratoriales de disfunción de injerto y presencia de C4d positivo en capilares peritubulares en biopsia de injerto renal en el periodo comprendido del 1º de Julio del 2012 al 31 de Octubre del 2013.

8.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes sin realización de C4d en tejido renal del injerto.
- Pacientes con estudio histopatológico no concluyente de rechazo humoral, con C4d dudoso o muestra insuficiente.

8.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no acudan o abandonen su tratamiento.
- Alta por edad mayor de 16 años a otro centro hospitalario.
- Pérdida de la seguridad social.

8.3 DEFINICION DE LAS VARIABLES

- Variable dependiente: Evolución clínica de los pacientes con rechazo agudo humoral.
- Variable independiente: Datos presentes en pacientes con rechazo agudo humoral.

8.3.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

DATOS GENERALES				
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Edad	Edad en años cumplidos	Cuantitativa	Ordinal continua	Años/Meses
Sexo	Genero biológico al que pertenece	Cualitativa	Nominal dicotomica	Femenino/Masculino
Fecha de ingreso al servicio nefrología	Fecha de conocimiento del caso	Cuantitativa	Ordinal	Años/Meses
Etiología de la ERC	Causa de la falla renal	Cualitativo	Nominal	1) Uropatía o malformación de tracto urinario 2) Glomerulopatía 3) Tubulopatía 4) Enfermedad inmunológica o sistémica 5) Otras 6) No determinada
Número de transfusiones pre-trasplante	Cantidad de aplicación de hemoderivados previos al trasplante	Cuantitativa	Ordinal	0) Ninguna 1) Una 2) Dos 3) Tres 4) Cuatro 5) Cinco o más

DATOS DEL TRASPLANTE RENAL				
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Fecha de trasplante renal	Día, mes y año de la realización del trasplante de injerto renal.	Cuantitativa	Ordinal	Meses /Años
Fuente de donación	De quien proviene el injerto renal	Cualitativa	Nominal	1) DVR padre 2) DVR madre 3) DVR hermano 4) DVR tíos 5) DVR otros 6) DVNR 7) DMC
Grupo y Rh	Grupo sanguíneo del paciente	Cualitativa	Nominal	1) A+ 2) A- 3) B+ 4) B- 5) AB+ 6) AB- 7) O+ 8) O- 9) Se desconoce
HLA receptor	Antígenos leucocitarios humanos del receptor	Cualitativa	Nominal	Antígenos
HLA donador	Antígenos leucocitarios humanos del donador	Cualitativa	Nominal	Antígenos
HLA comparten	Antígenos leucocitarios humanos que comparten receptor y donador	Cualitativa	Nominal	1) No comparten ningún antígeno 2) Comparten 1-2 antígenos 3) Comparten 3 antígenos 4) Comparten 1 haplotipo completo 5) Comparten 2 haplotipos completos. 6) No tiene HLA
Inducción	Aplicación de medicamentos inmunosupresores previo y durante el trasplante	Cualitativa	Ordinal	1) Basiliximab 2) ATG 3) No recibió
Esquema inicial de inmunosupresión	Medicamentos inmunosupresores posterior al trasplante	Cualitativa	Nominal	1) PDN,MMF, tacrolimus 2) PDN, MMF, CSA 3) PDN, AZA, tacrolimus 4) PDN, AZA, CSA
Cr basal	Nivel sérico de creatinina al egreso postrasplante	Cuantitativa	Ordinal	mg/dL reportados en laboratoriales.

RECHAZOS PREVIOS NO HUMORALES				
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Presento rechazo agudo	Presencia o ausencia de eventos de rechazo agudo	Cualitativa	Nominal dicotómica	1) Si 2) No
Número total de eventos de rechazo agudo de injerto no humorales	Cantidad de eventos inmunológicos de rechazo al injerto de tipo no humoral documentados	Cuantitativa	Ordinal	0) Ninguno 1) Uno 2) Dos 3) Tres 4) Cuatro 5) Cinco
Tiempo de presentación	Cantidad de meses que transcurrieron entre el trasplante y el rechazo	Cuantitativa	Ordinal	Meses transcurridos
Cr máxima	Valores máximos de Cr sérica cuantificados al momento del rechazo	Cuantitativa	Ordinal	mg/dL reportados
% de Elevación de Cr	Porcentaje de elevación de Cr sérica al momento del rechazo con respecto a su Cr basal.	Cuantitativa	Ordinal	1) < 15% 2) 16 a 29% 3) > 30%
Esquema inmunosupresor	Grupo de medicamentos inmunosupresores utilizado al momento del rechazo	Cualitativa	Nominal	1) PDN, MMF, tacrolimus 2) PDN, MMF, SRL 3) PDN, MMF, CSA 4) PDN, AZA, tacrolimus 5) PDN, AZA, SRL 6) PDN, AZA, CSA 7) PDN, MMF, tacrolimus, SRL
Niveles de tacrolimus	Últimos niveles séricos registrados previo al rechazo	Cuantitativa	Continua	ng/ml
Niveles de tacrolimus por rangos	Cuantificación por rangos de niveles séricos de inmunosupresor	Cuantitativa	Ordinal	1) < 4 ng/mL 2) 4.1 a 8 ng/mL 3) 8.1 a 12 ng/mL 4) > 12.1 ng/ML
Niveles de SRL	Últimos niveles séricos registrados previo al rechazo	Cuantitativa	Continua	ng/mL
Niveles de SRL por rangos	Cuantificación por rangos de niveles séricos de inmunosupresor	Cuantitativa	Ordinal	1) < 5 ng/mL 2) 5.1 a 10 ng/mL 3) > 10.1 ng/mL
Niveles de MMF	Últimos niveles séricos registrados previo al rechazo	Cuantitativa	Continua	mcg/mL

Niveles de MMF por rangos	Cuantificación por rangos de niveles séricos de inmunosupresor	Cuantitativa	Ordinal	1) < 1 mcg/mL 2) 1.1 a 3.5 mcg/mL 3) > 3.6 mcg/mL
Niveles de CSA	Últimos niveles séricos registrados previo al rechazo	Cuantitativa	Continua	ng/mL
Niveles de CSA por rangos	Cuantificación por rangos de niveles séricos de inmunosupresor	Cuantitativa	Ordinal	1) < 100 ng/mL 2) 101 a 200 ng/mL 3) > 251 ng/mL
Biopsia de injerto renal	Presencia o ausencia de biopsia de injerto renal	Cualitativa	Nominal dicotómica	1) Si 2) No
Resultado de Biopsias previas al RHA	Reporte de biopsia de injerto renal según clasificación de Banff	Cualitativa	Nominal	1) Datos sugestivos de rechazo limítrofe 2) IA 3) IB 4) IIA 5) IIB 6) III 7) Isquemia tubular 8) Muestra inadecuada
Realización de C4d	Determinación de C4d en tejido de biopsia de injerto renal	Cualitativa	Nominal dicotómica	1) Si 2) No
% de C4d	Cantidad en porcentaje reportada de C4d en biopsia de injerto renal	Cuantitativa	Ordinal	1) Sospechoso 10% 2) Positivo focal > 10 a 50% 3) Fuertemente positivo difuso > 50%
Tratamiento de los rechazos previos	Administración de medicamentos para manejo del rechazo celular	Cualitativa	Ordinal	1) metilprednisolona 3 2) metilprednisolona 5 3) ATG 5 4) metilprednisolona 3 + ATG 5) metilprednisolona 5 + ATG 6) Ninguno
Dosis acumulada de ATG	Cantidad de ATG acumulada al término del tratamiento	Cuantitativa	Continua	mg/kg
Cr posterior al manejo	Nivel sérico de Cr posterior al manejo del rechazo agudo no humoral	Cuantitativa	Ordinal	mg/dL

RECHAZO HUMORAL				
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Fecha del Dx que presento RH	Cantidad de meses que transcurrieron entre el trasplante y el RAH	Cuantitativa	Continua	Meses transcurridos
Tiempo presentación RH por rangos	Cuantificación de meses en que se presento el RH	Cuantitativa	Ordinal	1) 0-6 meses 2) 7 a 12 meses 3) 13 a 24 meses 4) 24 a 48 meses 5) > 49 meses
Cr máxima	Valores máximos de Cr sérica cuantificados al momento del rechazo	Cuantitativa	Ordinal	mg/dL reportados
% de Elevación de Cr	Porcentaje de elevación de Cr sérica al momento del rechazo con respecto a su Cr basal.	Cuantitativa	Ordinal	1) < 15% 2) 16 a 29% 3) > 30%
Esquema inmunosupresor	Grupo de medicamentos inmunosupresores utilizado al momento del rechazo	Cualitativa	Nominal	1) PDN, MMF, tacrolimus 2) PDN, MMF, SRL 3) PDN, MMF, CSA 4) PDN, AZA, tacrolimus 5) PDN, AZA, SRL 6) PDN, AZA, CSA 7) PDN, MMF, tacrolimus, SRL
Niveles de tacrolimus	Últimos niveles séricos registrados previo al rechazo	Cuantitativa	Continua	ng/mL
Niveles de tacrolimus por rangos	Cuantificación por rangos de niveles séricos de inmunosupresor	Cuantitativa	Ordinal	5) < 4 ng/mL 6) 4.1 a 8 ng/mL 7) 8.1 a 12 ng/mL 8) > 12.1 ng/mL
Niveles de SRL	Últimos niveles séricos registrados previo al rechazo	Cuantitativa	Continua	ng/mL
Niveles de SRL por rangos	Cuantificación por rangos de niveles séricos de inmunosupresor	Cuantitativa	Ordinal	4) < 5 ng/mL 5) 5.1 a 10 ng/mL 6) > 10.1 ng/mL
Niveles de MMF	Últimos niveles séricos registrados previo al rechazo	Cuantitativa	Continua	ng/mL
Niveles de MMF por rangos	Cuantificación por rangos de niveles séricos de inmunosupresor	Cuantitativa	Ordinal	4) < 1 mcg/mL 5) 1.1 a 3.5 mcg/mL 6) > 3.6 mcg/mL
Niveles de CSA	Últimos niveles	Cuantitativa	Continua	ng/mL

	séricos registrados previo al rechazo			
Niveles de CSA por rangos	Cuantificación por rangos de niveles séricos de inmunosupresor	Cuantitativa	Ordinal	4) < 100 ng/mL 5) 101 a 200 ng/mL 6) > 251 ng/mL
Resultado de Biopsia	Reporte de biopsia de injerto renal según clasificación de Banff	Cualitativa	Nominal	1) Datos sugestivos de rechazo limítrofe 2) IA 3) IB 4) IIA 5) II 6) III 7) Rechazo humoral agudo o activo 8) Rechazo humoral crónico 9) Rechazo humoral crónico y activo 10) Rechazo mixto celular y humoral
% de C4d	Cantidad en porcentaje reportada de C4d en biopsia de injerto renal	Cuantitativa	Ordinal	1) Sospechoso 10% 2) Positivo focal > 10 a 50% 3) Fuertemente positivo difuso > 50%
Manejo previo a PP	Se administro manejo previo a la realización de PP	Cualitativa	Nominal	1) Si 2) No
Tipo de manejo previo a PP	Medicamentos que se administraron previo a la realización de PP	Cualitativa	Nominal	1) metilprednisolona 3 2) metilprednisolona 5 3) ATG 5 4) metilprednisolona 3 + ATG 5) metilprednisolona 5 + ATG 6) Ninguno
Manejo con PP	Realización o no de recambios plasmáticos como manejo de RAH	Cualitativa	Nominal dicotómica	1) Si 2) No
Número de PP realizadas	Cantidad de sesiones de PP realizadas al paciente	Cualitativa	Ordinal	1) 3 2) 5 3) > 6
Aplicación IVIG post. PP	Aplicación de IVIG humana IV posterior a recambios plasmáticos	Cualitativa	Nomina dicotómica	1) Si 2) No
Cuántas dosis recibió de IVIG	Número total de aplicaciones de IVIG	Cualitativa	Nominal	1) 3 2) 5

				3) > 6
Dosis de IVIG	Cantidad de mg de IVIG aplicados posterior a cada PP	Cuantitativa	Ordinal	1) < 200 mg/kg 2) > 201-399 mg/kg 3) > 400 mg/dL
Administración rituximab	Aplicación o no de anti CD20, al termino de todas las sesiones de PP	Cualitativa	Nominal dicotómica	1) Si 2) No
Cr al finalizar el manejo de RH	Niveles séricos reportados de Cr al final del manejo del RH	Cuantitativa	Continua	mg/dL
Niveles de Cr por rangos	Cuantificación de niveles séricos de Cr según rangos	Cuantitativa	Ordinal	1) > 1.5 mg/dL 2) 1.6 a 2.5 mg/dL 3) > 2.6 mg/dL
Realización de biopsia post. tratamiento de RH	Realización de biopsia de control al termino del tratamiento del RH	Cualitativa	Nominal dicotómica	1) Si 2) No
Tiempo en que se realizo biopsia post. tratamiento de RH	Días y meses en que se realizo la biopsia de control posterior al manejo de RAH	Cuantitativa	Ordinal	1) < 30 días 2) 31 a 60 días 3) > 61 días 4) No se realizo biopsia
Resultado de Biopsia de control	Reporte histopatológico de la biopsia de injerto renal posterior a tratamiento de RAH según clasificación de Banff	Cualitativa	Nominal	1) R. Limítrofe 2) IA 3) IB 4) IIA 5) II 6) III 7) Rechazo humoral agudo o activo 8) Rechazo humoral crónico 9) Rechazo humoral crónico y activo 10) Rechazo mixto celular y humoral 11) Glomerulopatía crónica del trasplante
Esquema actual de inmunosupresión	Grupo de medicamentos inmunosupresores utilizado al momento del rechazo	Cualitativa	Nominal	1) PDN, MMF, tacrolimus 2) PDN, MMF, SRL 3) PDN, MMF, CSA 4) PDN, AZA, tacrolimus 5) PDN, AZA, SRL 6) PD, AZA, CSA 7) PDN, MMF 8) PD

PRA	Realización o no de Prueba de panel de anticuerpos reactivos	Cualitativa	Nominal dicotómica	1) Si 2) No
Resultado del PRA Clase I y II	Reporte de la determinación de panel de anticuerpos reactivos	Cuantitativa	Ordinal	1) < 20% 2) 21 a 40% 3) 41 a 60% 4) 61 a 80% 5) > 81 %
Recepción de profilaxis post. PP	Administración de fármacos preventivos del desarrollo de infecciones posterior a recambios plasmáticos	Cualitativa	Nominal dicotómica	1) Si 2) No
Presencia de complicación de orden infeccioso	Desarrollo de germen patógeno como complicación del manejo de RAH	Cualitativa	Nominal dicotómica	1) Si 2) No
Infección post-tratamiento primer mes	Presencia de infecciones en el paciente posterior a recibir el manejo de RAH	Cualitativa	Nominal	1) Bacteriana 2) Viral 3) Fúngica
Localización de la infección	Patrón infeccioso presente en el paciente posterior al RAH	Cualitativa	Nominal	1) Sistémica 2) Localizada

8.4 DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTOS

La población de estudio fueron los pacientes pediátricos trasplantados de riñón de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, con diagnóstico de disfunción de injerto en un periodo del 1ro de Julio del 2012 al 31 de Octubre del 2013, que cuentan con biopsia confirmatoria con C4d positivo en capilares peritubulares.

8.5 ANALISIS ESTADISTICO

La captación de información se realizó en el anexo 1, en el que se incluyeron datos generales y antecedentes de cada uno de los pacientes obtenidos del expediente clínico de papel y electrónico programas VISTA ® y SICEH ®.

Se realizó el análisis de datos apoyados en el programa estadístico SPSS versión 2007 ® mediante el cual se obtuvieron frecuencias, medias, medianas, porcentajes, valores máximos, valores mínimos.

8.5.1 CALENDARIO DE ACTIVIDADES

	Julio 2012	Agosto 2012	Octubre 2013	Noviembre 2013	Diciembre 2013
REVISION BIBLIOGRAFICA	X	X			
ELABORACION DE PROTOCOLO		X			
OBTENCION DE LA INFORMACION			X	X	
ELABORACION DEL INFORME TECNICO FINAL				X	X
DIVULGACION DE LOS RESULTADOS					X

8.6 RECURSOS

8.6.1 Recursos Humanos

Investigador: MCP Paola Alejandra Flores Guevara

Actividad: en base a lectura de artículos de revisión y bibliografía amplio el tema de RH; recopiló y analizó los datos obtenidos durante la investigación. Presentará los resultados del presente trabajo de investigación en congresos o seminarios médicos así como al final del periodo presentó el trabajo de investigación ante un cuadro de sinodales para análisis y presentación de tesis.

Tiempo: se dedicaron 6 horas a la semana.

Investigador: Dra. Araceli Cisneros Villaseñor

Actividad: realizó la revisión de avances durante el proceso de desarrollo del trabajo de investigación. Brindó asesoría en el área de investigación hacia el investigador principal.

Tiempo: se dedicaron 2 horas a la semana.

8.6.2 Recursos materiales

Para el desarrollo del presenta trabajo de investigación se utilizaron los siguientes materiales en diferentes etapas del proceso de la investigación:

- Computadora Laptop ACER con procesador Centrino; sistema operativo Windows 7.
- Internet Inalámbrico las 24 horas del día.

- Programa Excel 2007 para captura de la base de datos obtenida de recopilación de datos en anexo 1.
- Hojas de formato de recopilación de datos de pacientes con RAH trasplantados de UMAE hospital de pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.
- Utensilios de escritorio como: bolígrafos, portaminas, marca textos y corrector.
- Calculadora
- Libreta de apuntes y pendientes.

8.6.3 Recursos Financieros

En base a los recursos materiales se requerirán los siguientes recursos financieros:

MATERIAL	COSTO
Computadora Laptop	\$ 0
Internet Inalámbrico	\$ 300.00 (por mes)
Programa Excel 2007	\$ 0
Hojas de formato de recopilación de datos	\$100.00 (en un año)
Bolígrafos	\$100.00
Portaminas	\$100.00
Marca textos	\$40.00
Corrector	\$100.00
Calculadora	\$100.00
Libreta de apuntes	\$30.00
	TOTAL \$870.00

9. VALIDACION DE DATOS

Los datos se registraron en el formato diseñado *ex profeso* para el estudio (véase Anexo 1) y posteriormente se capturaron en una base de datos realizada en el programa Excel® de Windows.

10. LIMITACIONES Y SESGOS

Existen las limitaciones inherentes al diseño del estudio descriptivo.

11. CONSIDERACIONES ETICAS

Según el Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título II, Capítulo I, Artículo 17, Sesión 1, esta es una investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

El estudio adopta los principios internacionales en investigación establecidos en la declaración de Helsinki.

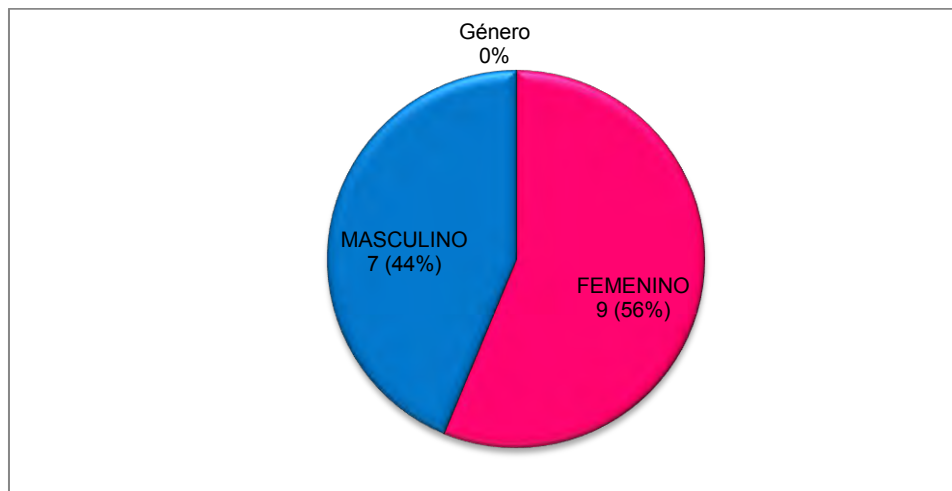
El protocolo fue sometido a la evaluación del Comité Local de ética e investigación en salud 1302 de la unidad.

12. RESULTADOS

12.1 Datos Generales

En base al periodo comprendido del 1ro de Julio del 2012 al 31 de Octubre del 2013, la población de estudio fue de un total de 16 casos, de los cuales encontramos una distribución por género de 9 femeninos correspondiendo a un 56.3% y 7 masculinos que representan el 43.8% de la población de estudio.

Gráfica 1. Distribución por género



La edad de la población en base al momento de la captura de datos, refleja un mínimo de 12 años, un máximo de 17 años, con una edad media de 14.8 años. En base a porcentajes encontramos que 6 pacientes tenían 16 años lo cual significa un 37.5%, seguido de 4 pacientes de 14 años 25%, 2 pacientes de 15 años 12.5%, 2 de 13 años 12.5%, 1 paciente de 17 años y uno de 12 años con 6.3% cada uno.

Tabla 3. Edad en años cumplidos

Edad en años	Frecuencia	Porcentaje
12	1	6.3
13	2	12.5
14	4	25.0
15	2	12.5
16	6	37.5
17	1	6.3
Total	16	100.0

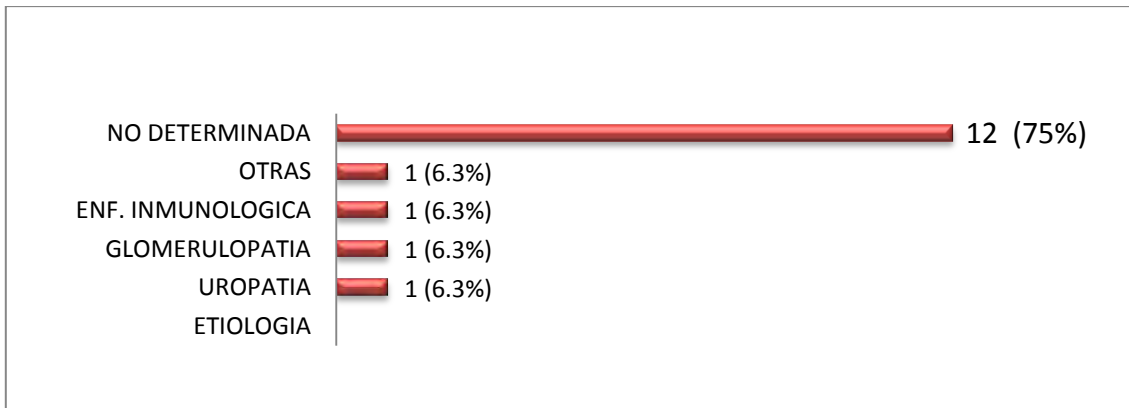
En cuanto a la procedencia o lugar de origen de la población encontramos que la mayoría es proveniente del estado de Jalisco con un 68.8%, siguiendo el estado de Nayarit con un 18.8% y por último el estado de Michoacán con un 12.5%.

Tabla 4. Estados de procedencia

ESTADOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
JALISCO	11	68.8
MICHOACAN	2	12.5
NAYARIT	3	18.8
TOTAL	16	100.0

Los resultados en base a la etiología de la ERC demuestran que 12 pacientes que corresponden a un 75% su causa es no determinada, los 4 pacientes restantes tienen diferentes causas, 1 paciente con uropatía 6.3%, 1 con glomerulopatía 6.3%, 1 con enfermedad inmunológica 6.3% y un paciente con enfermedad de Caroli 6.3%.

Gráfica 2. Etiología de la ERC



En cuanto al número de transfusiones sanguíneas previo al trasplante renal se obtuvo una media de 2.37 y una desviación típica de 2.2, observándose que 6 pacientes nunca fueron transfundidos, solo un paciente recibió 1, dos recibieron 2, un paciente 3 y seis pacientes recibieron 5 o más transfusiones.

Tabla 5. Transfusiones sanguíneas

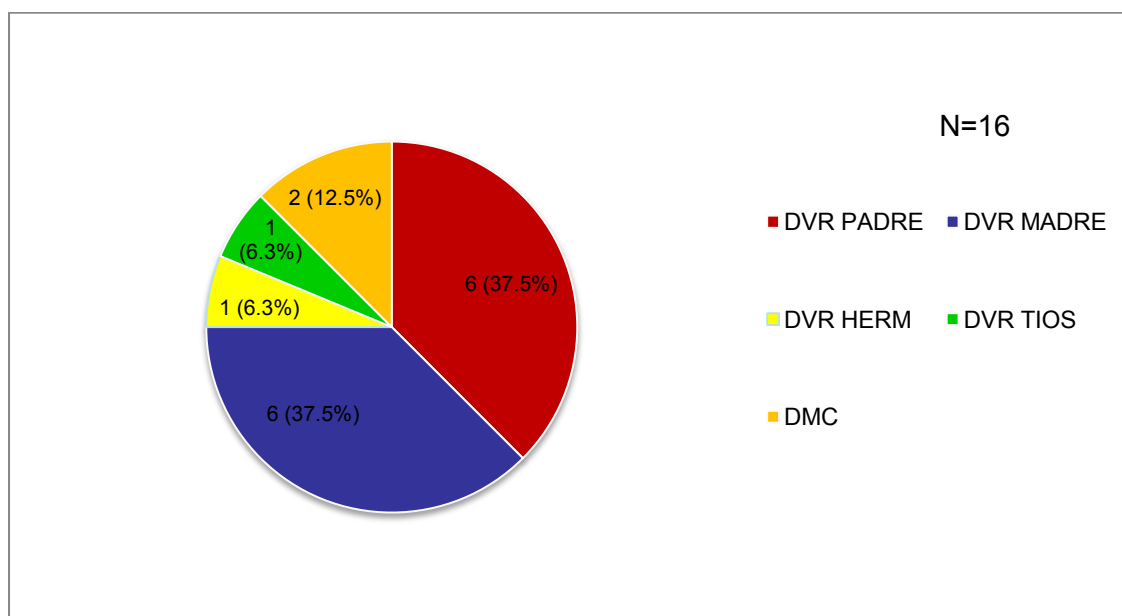
NUMERO DE TRANSFUSIONES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NINGUNA	6	37.5
UNA	1	6.3
DOS	2	12.5
TRES	1	6.3
CINCO O MAS	6	37.5
TOTAL	16	100.0

12.2 Compatibilidad

La fuente de donación refleja que la mayoría de nuestra población recibe órganos de donadores vivos, siendo padre y madre los principales donadores, ya que cada

uno representa un 37.5%, hermanos 6.3%, tíos 6.3% y solamente un 12.5% de donador de muerte encefálica.

Gráfica 3. Fuente de donación



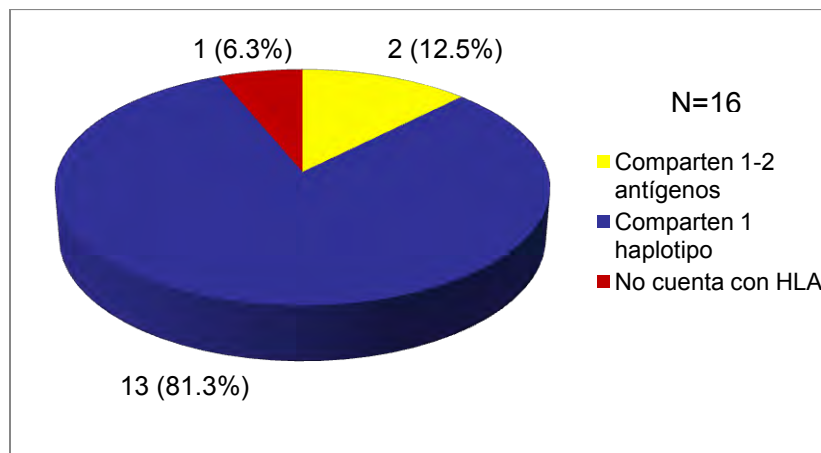
Los resultados obtenidos en cuanto al grupo sanguíneo y el Rh reflejan que 8 pacientes eran O+ y corresponden al 50%, 5 pacientes A+ que equivale al 31.3%, 2 fueron B+ 12.5% y 1 paciente AB+ que corresponde al 6.3%.

Tabla 6. Grupo y Rh

Grupo y Rh	FRECUENCIA	PORCENTAJE
A+	5	31.3
B+	2	12.5
AB+	1	6.3
O+	8	50.0
TOTAL	16	100.0

Se observó que la mayoría de los pacientes de nuestra población tenían una buena compatibilidad en base al HLA, ya que 13 pacientes compartían 1 haplotipo reflejándose un 81.3%, 2 pacientes compartían de 1 a 2 antígenos un 12.5% y solo 1 paciente no cuenta con HLA del donador ya que la fuente de donación fue por MC.

Gráfica 4. Compatibilidad

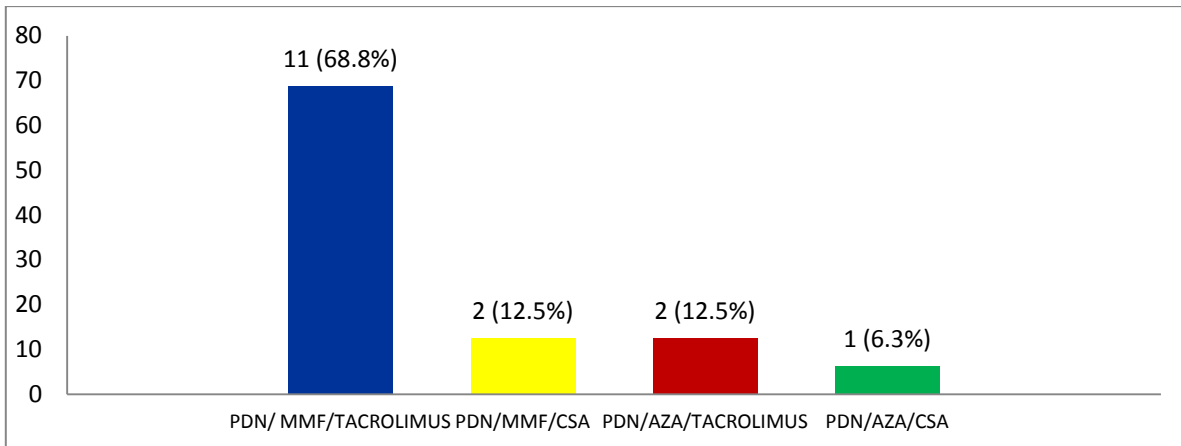


12.3 Datos del Trasplante renal

La inducción se realizó en el 100% de la población con Basiliximab.

El esquema inicial de inmunosupresores para la mayoría de nuestros pacientes fue a base de PDN/MMF/TACROLIMUS, con un 68.8%, seguido de PDN/MMF/CSA 12.5%, PDN/AZA/TACROLIMUS, 12.5% y por último PDN/AZA/CSA con un 6.3%.

Gráfica 5. Esquema inicial de Inmunosupresión

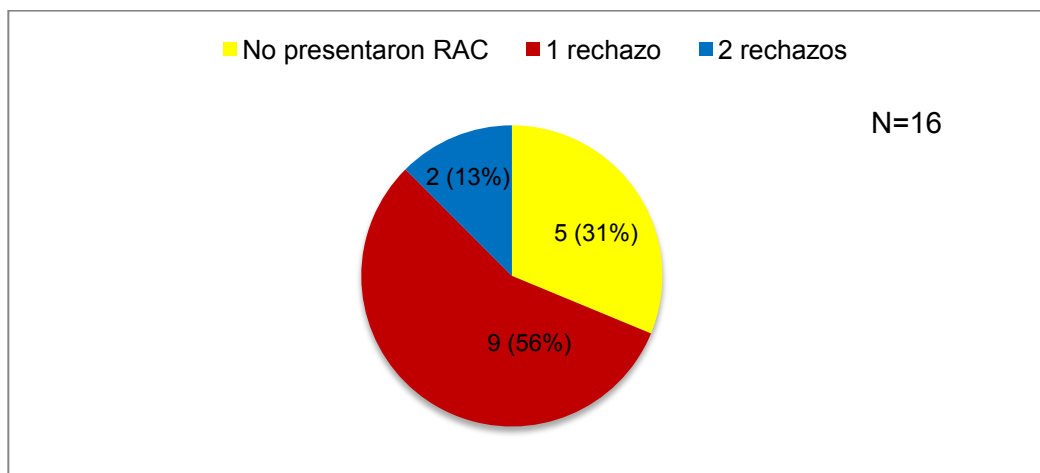


La Cr basal posterior al trasplante se reporta con un nivel mínimo de 0.3 mg/dl, máximo de 1.0, con una media de 0.6 y una desviación típica de 0.22.

12.4 Rechazo Celulares previos

De la población estudiada con un total de 16 pacientes, 5 no presentaron rechazos previos a la presentación de rechazo humoral, 11 pacientes presentaron 1 rechazo previo lo cual representa un 68.8% y solo 2 pacientes presentaron 2 rechazos previos siendo un 12.5% del total de la población.

Gráfica 6. Rechazo celulares previos al RH



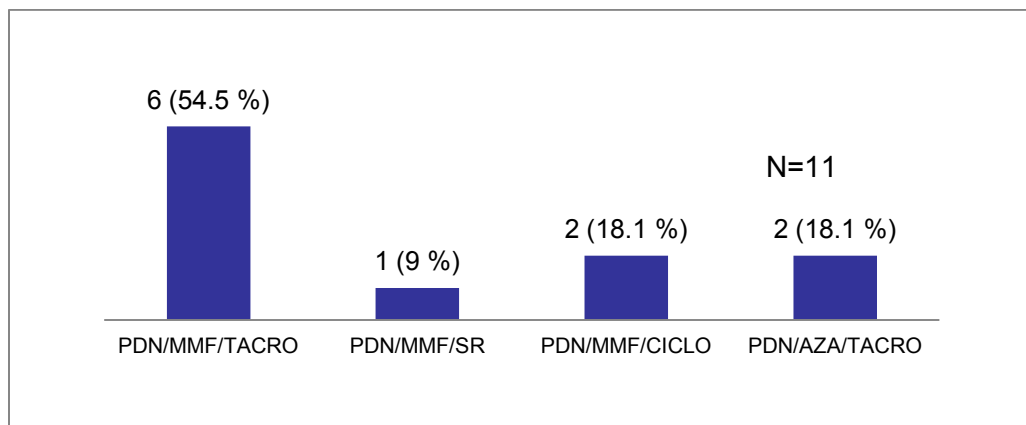
El tiempo de presentación en meses del primer evento de rechazo no humoral representa un mínimo de 2 meses, un máximo de 32 meses, con una media de 9.18 meses y una desviación típica de 8.56.

La Cr máxima registrada durante el primer rechazo no humoral fue de 4.5 mg/dL, con un mínimo de 0.6 mg/dL, una media de 1.45 mg/dL.

El porcentaje de elevación de Cr fue de más del 30% en los 11 pacientes que presentaron rechazo agudo celular.

El esquema inmunosupresor durante el primer evento de rechazo agudo celular, continua siendo el mismo para la mayoría de los pacientes PDN/MMF/TACROLIMUS, con un 37.5%.

Gráfica 7. Esquema de inmunosupresión durante el Rechazo celular



Los niveles de tacrolimus solo se determinaron en 7 pacientes de los 11 que presentaban rechazo agudo celular, teniendo un mínimo de 3.0, un nivel máximo de 10.0, con una media de 6.0 ng/mL y una desviación típica de 2.26.

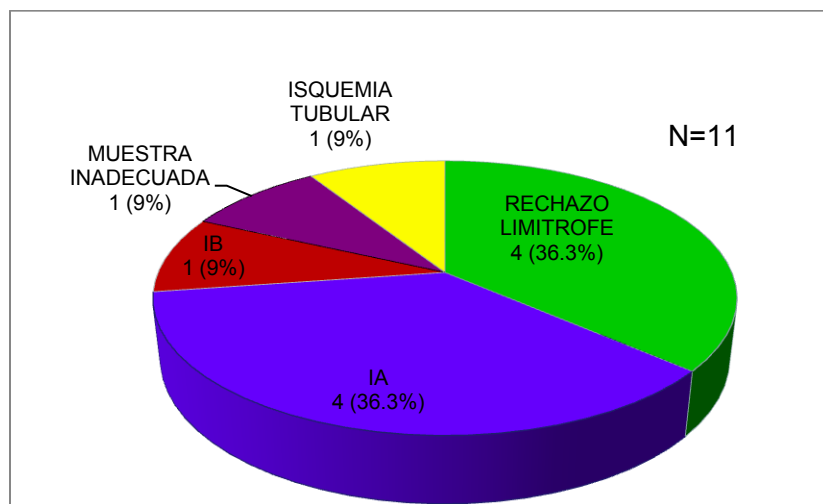
De estos mismos 7 pacientes 1 presentaba niveles sub óptimos, 5 niveles óptimos y 1 paciente niveles elevados.

Los niveles de MMF fueron medidos en 6 pacientes, reportándose un mínimo de 0.13, un máximo de 10.41, con una media de 5.34, teniendo que 1 paciente presentaba niveles sub óptimos, 1 niveles óptimos y 4 niveles elevados.

De los pacientes que contaban con manejo inmunosupresor a base de CSA, los 2 tuvieron medición de niveles séricos, reportándose un mínimo de 99 y un máximo de 111 con una media de 105 ng/mL, encontrando solo un paciente con niveles óptimos.

Se realizó biopsia de injerto renal al 100% de los 11 pacientes que presentaban datos de rechazo agudo. Obteniendo los siguientes resultados según clasificación de Banff: 4 pacientes con rechazo celular límite, 4 con rechazo IA de Banff, 1 con rechazo IB, 1 muestra inadecuada y 1 con reporte de isquemia tubular.

Gráfica 8. Resultado de biopsia según clasificación de Banff



El tratamiento que se les dio a los pacientes fue a base de metilprednisolona 5 pulsos a 9 pacientes representando un 81.8%, y metilprednisolona 5 pulsos más 5

dosis de ATG a 2 pacientes 18.1%, teniendo una dosis acumulada de ATG de 6 mg/kg.

Tabla 7. Tratamiento del primer Rechazo celular

TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
METIL 5 PULSOS	9	81.8
METIL 5 PULSOS + TIMO 5 DOSIS	2	18.1
TOTAL	11	100

Los niveles de Cr posterior al manejo del rechazo celular fueron de 0.5 mg/dL como mínimo y 5.7 mg/dL máximo con una media de 1.32 mg/dL.

2 pacientes presentaron un segundo episodio de rechazo previo al rechazo humoral, a los 8 y 14 meses postrasplante. Con elevación máxima de Cr de 2.0 mg/dL en ambos.

El esquema inmunosupresor de uno de los pacientes era a base de PDN/MMF/TACROLIMUS y para el otro PDN/MMF/SRL.

Solo se realizó biopsia en uno de los pacientes la cual reporto un rechazo celular IA de Banff, con C4d negativo.

El tratamiento en ambos pacientes: 5 pulsos de MPD. Sus niveles de Cr sérica disminuyeron a 0.9 y 1.3 mg/dL.

12.5 Rechazo Humoral

El tiempo en meses postrasplante renal en que los pacientes presentaron rechazo humoral, se reporto con un mínimo de 1 mes y máximo de 96 meses, con una media de 21.8 y una desviación típica de 23.61.

En base a la presentación en meses en rangos de 0 a más de 49 meses se encontró que la mayoría de los pacientes se encuentran entre los 13 a 24 meses postrasplante con un porcentaje de 31.3 %.

Tabla 8. Presentación en rangos de meses de RH

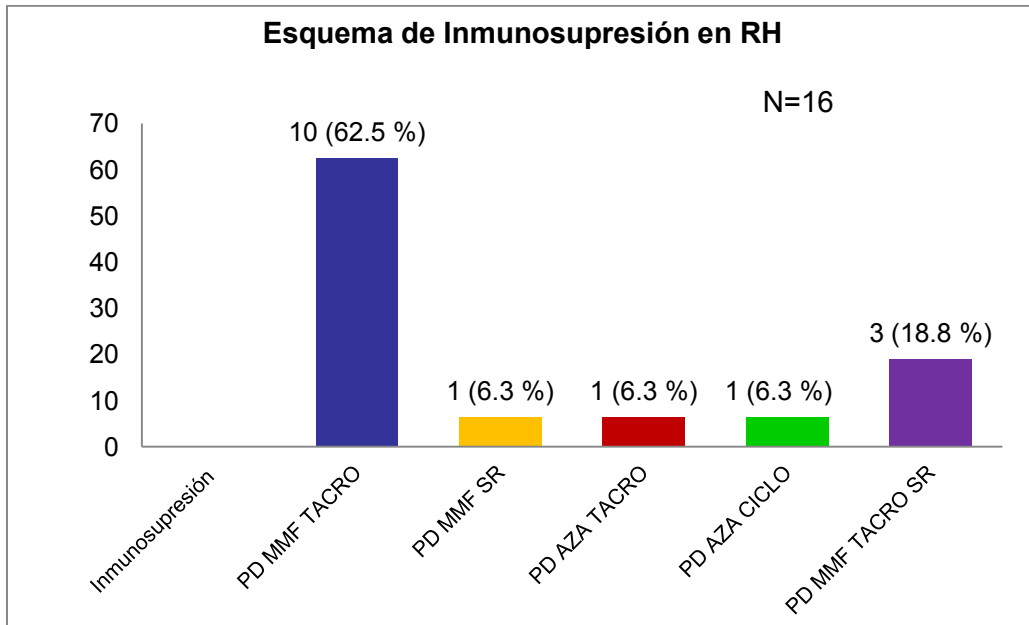
Presentación en rangos de meses de RH	Frecuencia	Porcentaje
0 A 6	3	18.8
7 A 12	4	25.0
13 A 24	5	31.3
25 A 48	3	18.8
Más de 49	1	6.3
Total	16	100.0

La Cr máxima registrada durante el evento de rechazo humoral fue de 15.9, con un mínimo de 0.9, con una media de 3.4 mg/dL y una desviación típica 3.73.

Tabla 9. Porcentaje de elevación de Cr al diagnóstico de RH

% Elevación de Cr	Frecuencia	Porcentaje
< 15%	1	6.3
16-29%	1	6.3
> 30%	14	87.5
Total	16	100.0

Gráfica 9. Esquema de Inmunosupresión durante el RH



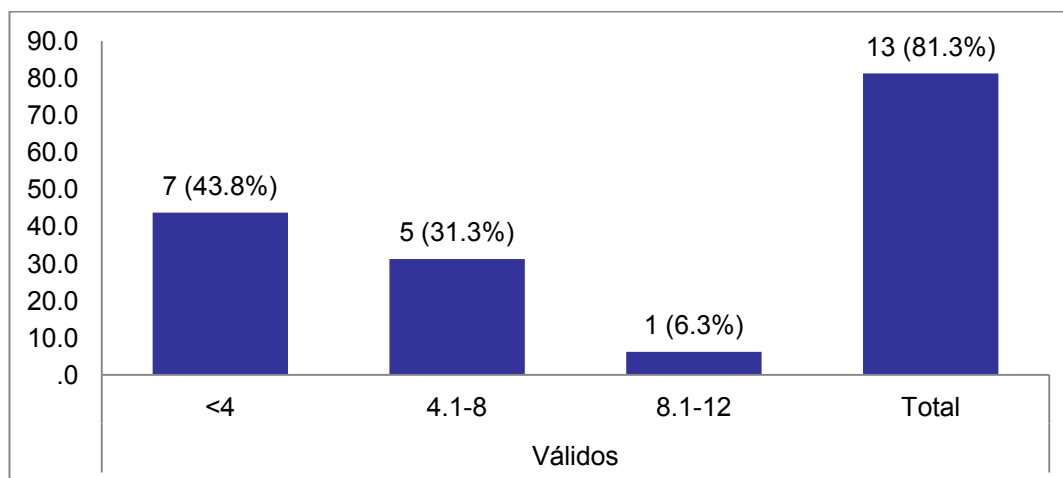
Los niveles séricos de tacrolimus fueron determinados en 13 pacientes teniendo un valor mínimo de 1.50 ng/mL y un máximo de 8.80 ng/mL con una media de 4.46. Para SRL se determinó en 2 pacientes teniendo un mínimo de 1.5 ng/mL, máximo de 5.3 ng/mL con una media de 3.4. En cuanto a los niveles de MMF se determinaron en 14 pacientes con un nivel mínimo de 0.04 mcg/mL y un máximo de 10.10 mcg/mL con una media de 4.30, en el caso de los pacientes con CSA solo se determinó el nivel en un paciente el cual presentaba un nivel de 40 ng/mL.

Tabla 10. Niveles séricos de Inmunosupresores durante el RH

		Niveles Tacro ng/mL	Niveles SRL ng/mL	Niveles MMF mcg/mL	Niveles CSA ng/mL
N 16	Válidos	13	2	14	1
	Perdidos	3	14	2	15
Media		4.4692	3.400	4.3086	40.0
Mediana		4.0000	3.400	5.0350	40.0
Desv. típ.		2.30050	2.6870	3.31387	
Rango		7.30	3.8	10.06	.0
Mínimo		1.50	1.5	.04	40.0
Máximo		8.80	5.3	10.10	40.0

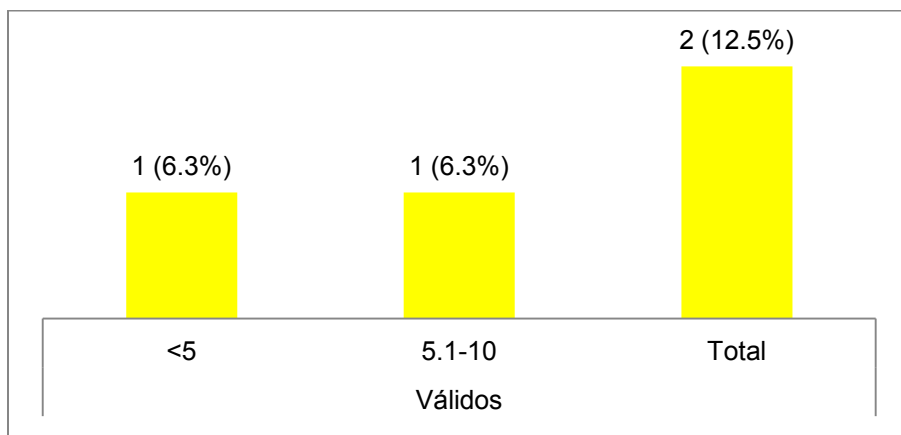
Se reportan 7 pacientes con niveles de tacrolimus subóptimos, 5 pacientes con niveles óptimos y 1 paciente con niveles considerados elevados.

Gráfica 10. Niveles de tacrolimus por rangos ng/mL



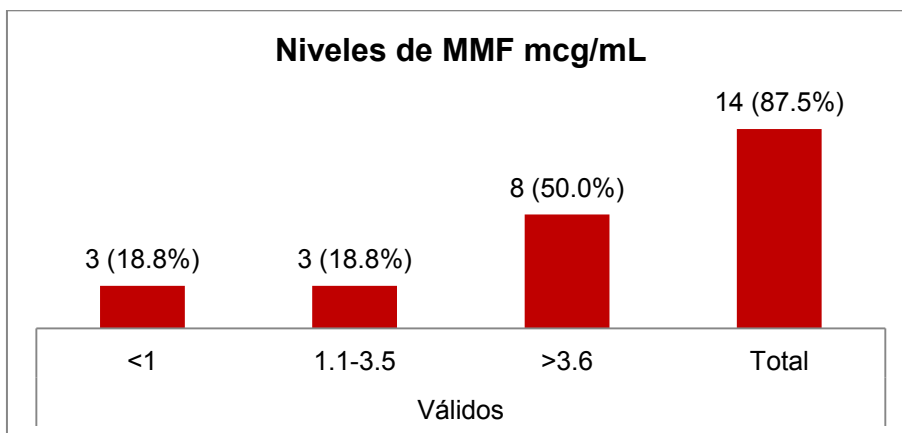
Los niveles de SRL demuestran que 1 paciente se encuentra con niveles subóptimos y 1 paciente con niveles óptimos.

Gráfica 11. Niveles de SRL por rangos ng/mL



Los niveles de MMF evidencian que 1 paciente se encontraba con niveles subóptimos, 3 pacientes con niveles óptimos y 8 pacientes con niveles elevados.

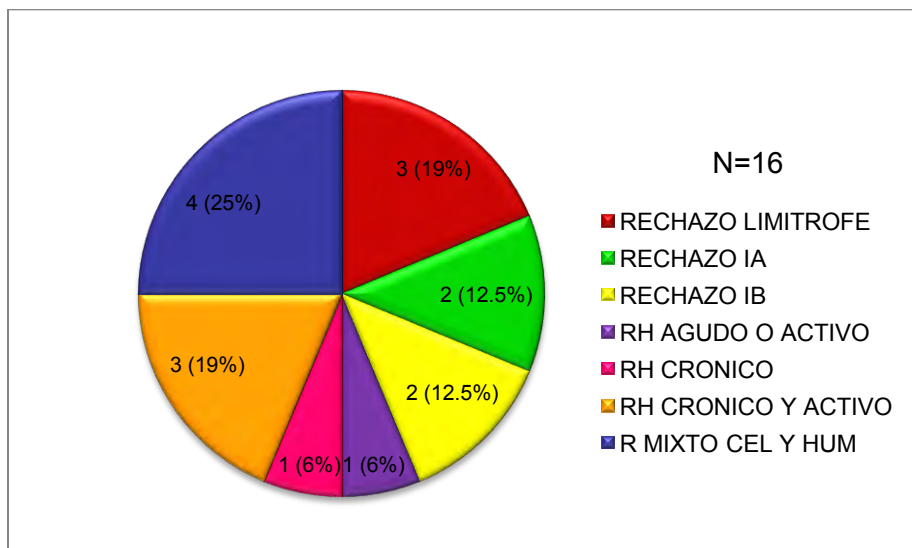
Gráfica 12. Niveles de MMF por rangos mcg/mL



Los niveles de CSA solo se determinaron en 1 paciente que contaba con dicho medicamento como parte de su esquema inmunosupresor encontrándose niveles de 40 ng/mL, los cuales son sub óptimos.

Se realizó biopsia al 100% de la población estudiada, encontrándose los siguientes resultados según clasificación de Banff: 3 pacientes con rechazo limítrofe, 2 con rechazo IA, 2 con rechazo IB, 1 rechazo humoral agudo o activo, 1 rechazo humoral crónico, 3 rechazo humoral crónico y activo y 4 con rechazo mixto celular y humoral.

Gráfica 13. Resultado de Biopsia según clasificación de Banff



El 100% presentaron C4d positivo difuso > al 50%.

11 pacientes recibieron manejo previo a la realización de las sesiones de PP, siendo un 68.8% de la población total, dichos manejos fueron a base de 5 pulsos de metilprednisolona en 6 pacientes (37.5%) y 5 pulsos de metilprednisolona más 5 dosis de ATG en 5 pacientes (31.3%).

Tabla 11. Manejo previo a la realización de PP

TIPO DE MANEJO PRE PLASMAFERESIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO MANEJO PREVIO	5	31.3
METIL 5 PULSOS	6	37.5
METIL 5 + ATG 5 DOSIS	5	31.3
TOTAL	16	100.0

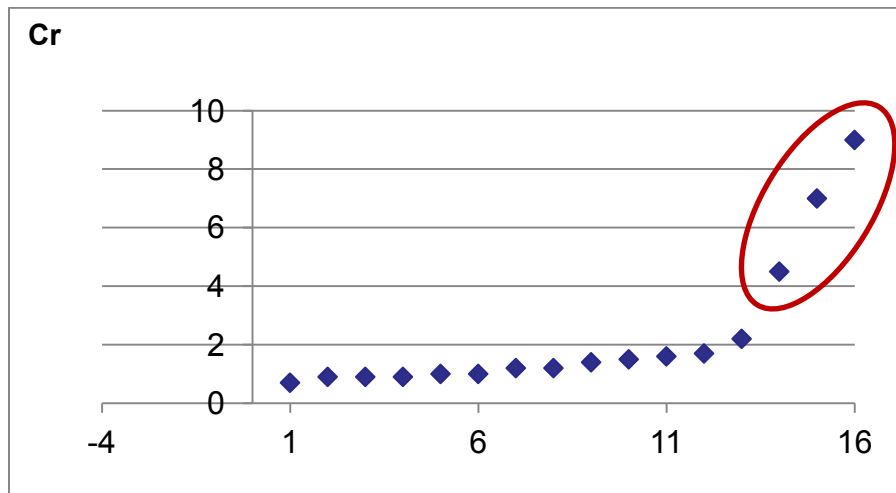
100 % de la población estudiada recibió manejo con PP, sin embargo 1 paciente (6.3%), recibió solo 3 sesiones ya que no hubo respuesta favorable con dicho manejo ya que continuaba con requerimientos de terapia sustitutiva renal, 12 pacientes recibieron 5 sesiones (75%) y 3 pacientes recibieron > de 6 sesiones (18.8%). A todos los pacientes se les administro su dosis de inmunoglobulina posterior a la realización de cada sesión de PP a dosis de 400 mg/kg/dosis. Solamente 15 pacientes recibieron rituximab ya que 1 no presento respuesta al manejo y tuvo perdida del injerto renal.

Tabla 12. Número de sesiones de PP

Número de sesiones de PP	Frecuencia	Porcentaje
3	1	6.3
5	12	75.0
>6	3	18.8
Total	16	100.0

La Cr final posterior al manejo con PP, IVIG y Rituximab reporta un valor mínimo de 0.7 con un máximo de 9.0 con una media de 2.29 mg/dL.

Gráfica 14. Cr al final del tratamiento de RH



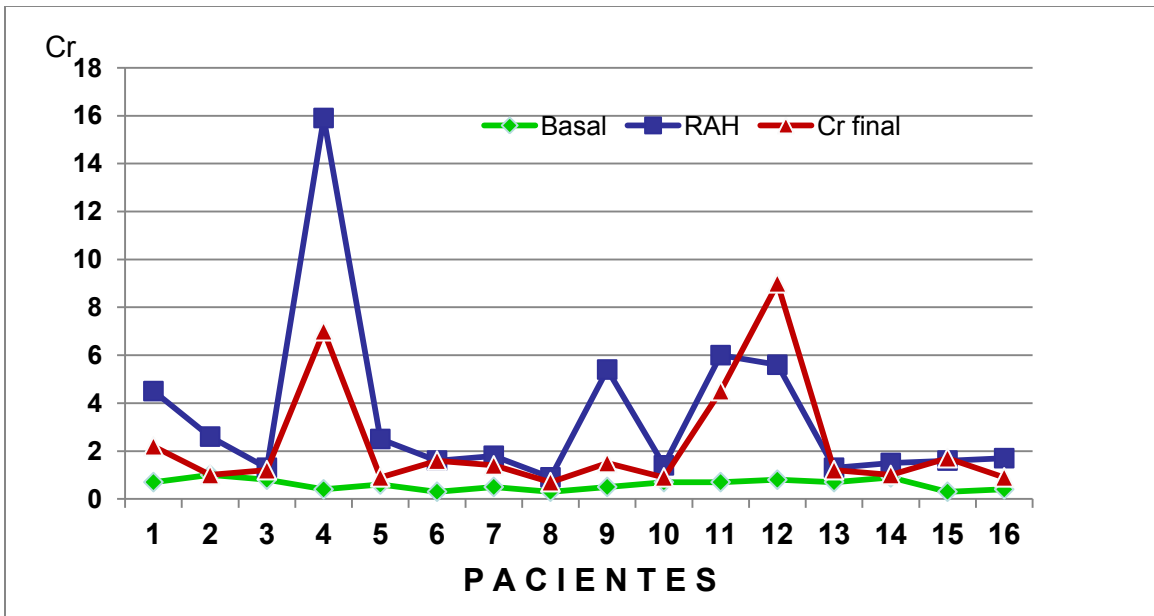
Se observo que 10 pacientes (62.5%), lograron mantener niveles de Cr menores de 1.5, 3 pacientes (18.8%), se mantuvieron entre 1.6 a 2.5 y 3 pacientes (18.8%) con niveles mayores a 2.6 mg/dL.

Tabla 13. Cr final por rangos

Cr final por rangos mg/dL	Frecuencia	Porcentaje
< 1.5	10	62.5
1.6 A 2.5	3	18.8
> 2.6	3	18.8
Total	16	100.0

En la siguiente tabla podemos observar que de los 16 pacientes incluidos en el estudio 3 pacientes se encuentran con niveles Cr demasiado elevados y con pérdida del injerto renal, el resto se mantienen con Cr menores de 2.5 mg/dL, de los cuales solo 4 pacientes regresaron a su nivel de Cr basal.

Gráfica 15. Comparativa de niveles séricos de Cr basal, durante el RH y al termino del tratamiento de RH.



Del total de la población solo a 12 pacientes se les realizó biopsia de control posterior al manejo del RH, ya que una paciente se realizó trasplantectomía, 2 pacientes tuvieron pérdida de injerto y 1 paciente se egreso por edad.

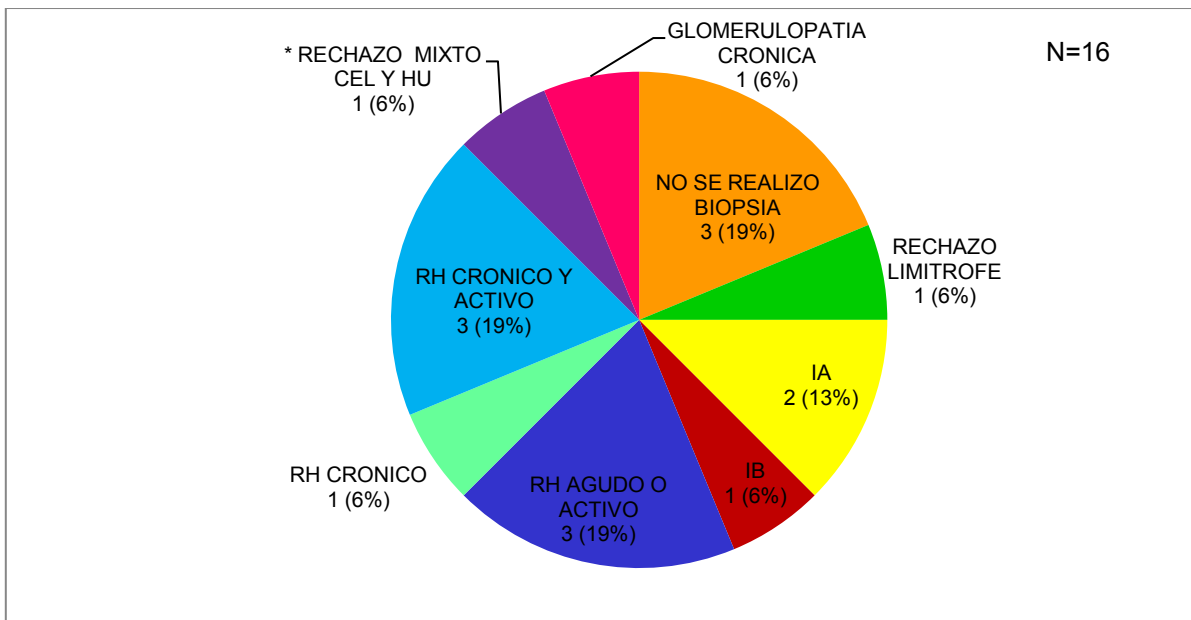
El tiempo en el que se tomaron las biopsias de control posterior al tratamiento del RH, fueron 1 paciente en menos de 30 días, 8 pacientes entre 31 y 60 días y 4 pacientes se retrasaron a más de 61 días ya que cursaron con procesos infecciosos.

Tabla 14. Tiempo de toma de biopsia al término del tratamiento de RH

Tiempo de toma de Biopsia de control	Frecuencia	Porcentaje
No se realizo	3	18.8
< 30 días	1	6.3
31 a 60 días	8	50.0
> 61 días	4	25.0
Total	16	100.0

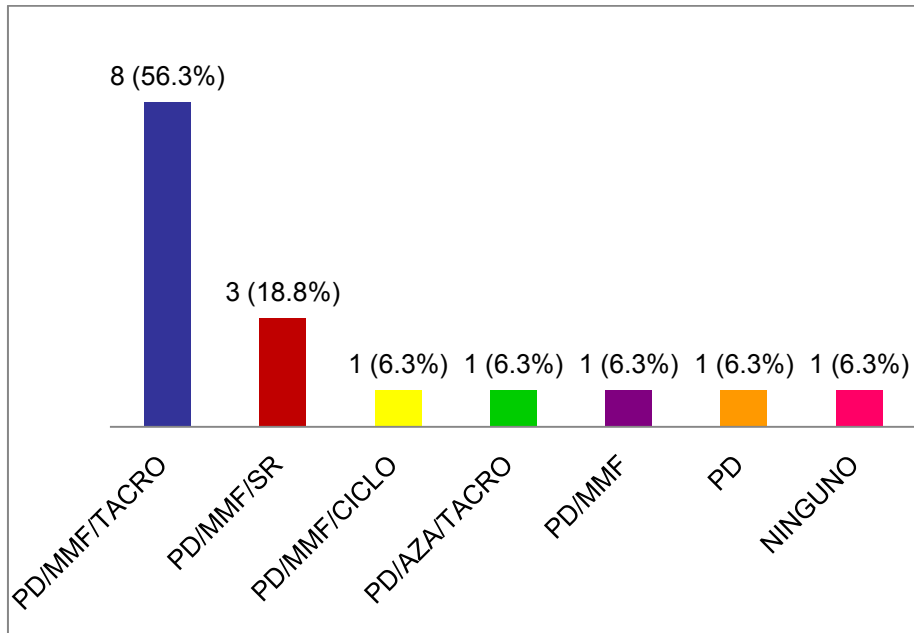
Los resultados de la biopsia de control reportan que 1 paciente presento rechazo limítrofe, 2 rechazo IA, 1 rechazo IB, 3 rechazo humoral agudo o activo, 1 rechazo humoral crónico, 3 rechazo humoral crónico y activo, 1 rechazo mixto y 1 con glomerulopatía crónica del trasplante.

Gráfica 16. Resultado de biopsia posterior al tratamiento de RH según clasificación de Banff



El esquema inmunosupresor posterior al manejo del RH refleja que 8 pacientes continúan con PDN/MMF/TACRO con un porcentaje del 56.3%, PDN/MMF/SR 3 pacientes (18.8%), PDN/MMF/CICLO 1 paciente (6.3%), PDN/AZA/TACRO 1 (6.3%), PDN/MMF 1 (6.3%), PDN 1 (6.3%), ningún manejo 1 paciente que se realizo trasplantectomía (6.3%).

Gráfica 17. Esquema inmunosupresor al finalizar tratamiento de RH



En 15 pacientes (93.8%) se realizó panel reactivo de anticuerpos posterior al tratamiento del RH. Se reportaron 8 pacientes con PRA clase I menor al 20%, 2 del 21 al 40%, 4 del 41 al 60%, y solo un paciente con niveles mayores al 80%.

Tabla 15. PRA clase I

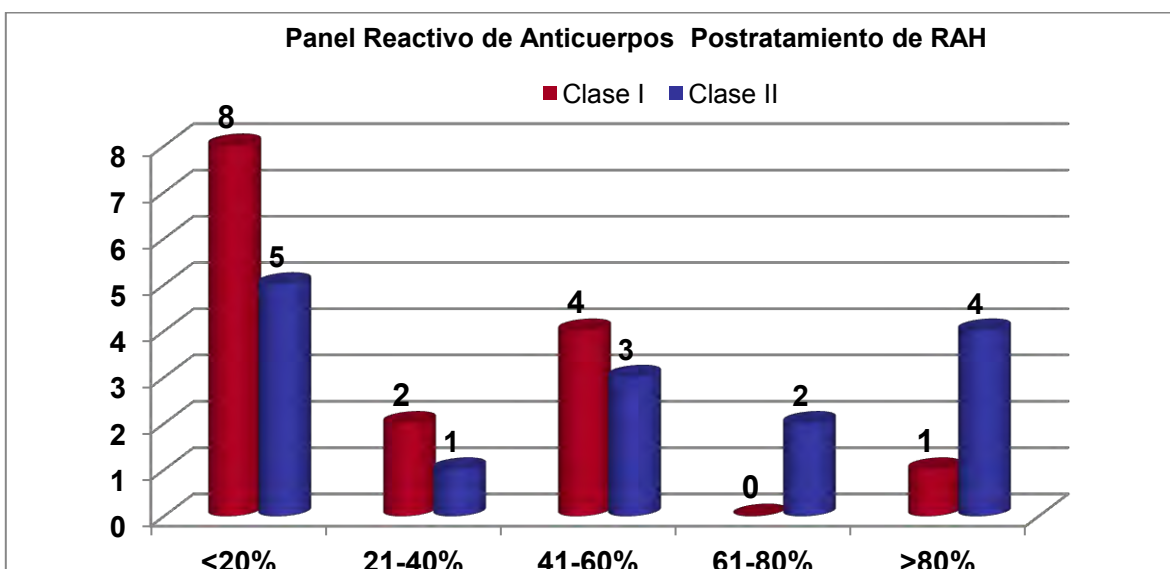
% PRA CLASE I	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO SE REALIZO	1	6.3
MENOS 20%	8	50.0
21 A 40 %	2	12.5
41 A 60%	4	25.0
MAS 80%	1	6.3
TOTAL	16	100.0

En cuanto a los porcentajes de PRA clase II se encontraron 5 pacientes con PRA menor del 20%, 1 del 21 al 40%, 3 del 41 al 60%, 2 del 61 al 80%, y 4 pacientes con más del 80%.

Tabla 16. PRA clase II

% PRA CLASE II	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO SE REALIZO	1	6.3
MENOS 20%	5	31.3
21 A 40 %	1	6.3
41 A 60%	3	18.8
61 A 80%	2	12.5
MAS 80%	4	25.0
Total	16	100.0

Gráfica 18. Comparativa de PRA clase I y II



El 93.8% recibieron profilaxis con valganciclovir/TMP/fluconazol al termino del tratamiento. El 50% de los pacientes presentaron complicaciones infecciosas, las cuales fueron en su totalidad de tipo bacteriana y localizada.

Se realizó en 13 pacientes de la población estudiada la determinación de ADE posterior a la terapia de plasmaféresis, inmunoglobulina y la dosis única de rituximab. En 12 pacientes (92.3%) presentan positividad para anticuerpos HLA, de ellos en 9 presentan para clase I y 11 pacientes para clase II. En solo 1 paciente (7.7%) se encuentra negativo para anticuerpos HLA clase I y II.

En cuanto a la frecuencia de anticuerpos antidonador específico tuvimos 2 pacientes (15%) que presentan ADE para HLA clase I A-A02.

En 7 pacientes (54%) presentan ADE para HLA clase II, tanto para HLA-DR 03, 04, 13 y HLA-DQ 02, 04 y 06.

En 2 (15.4%) pacientes no pudimos determinar los ADE debido a no contar con HLA del donador. En sólo 1 (7.7%) paciente no encontramos ningún ADE a su donador, sin embargo tiene positividad a Ac Anti HLA Clase II y no tiene antecedente de haber sido transfundido.

Tabla 17. Single Antigen

PACIENTE	AC. ANTI HLA CLASE I	AC. ANTI HLA CLASE II	SINGLE ANTIGEN CLASE I	SINGLE ANTIGEN CLASE II	ADE IDENTIFICADOS	BIOPSIA POST. TRATAMIENTO
1	Positivo	Positivo	A32:01, A43:01, B13:02, B15: 13, B15:18, B27:03, B38:01, B40:02, B41:01, B44: 02, B46:01, B53:01, B55:01, B58: 01, B82:02.	DQ05:01, DQ06: 02, DQ06: 03, DQ06: 04.	DQ06:02 (MFI4,258)	RH crónico y activo C4d +++
2	Positivo	Positivo	B48:01, B55:01	DR01:01, DR01:02, DR04:03, DR07:01, DR09:01, DR10:01, DR14:01, DR14:04	Paciente no tiene clase II en su HLA no se puede concluir para MFI.	RH crónico C4d +++
3	Positivo	Positivo	A02:05, A24:02, A24:03, B48:01.	DR01:01, DR01:02, DR01:03, DR04:01, DR04:02, DR04:03, DR04:05, DR07:01, DR08:01, DR09:01,	DR04 (MFI 15,897) DR13 (MFI 3,366)	Rechazo Mixto celular + humoral C4d +

				DR11:01, DR11:04, DR13:03.		
4	Positivo	Positivo	A23:01, A24:02, A24:03, A69:01	DQ02:01, DQ02:02	HLA no determinado	Rechazo IA de Banff, Sin tejido para C4d
5	Negativo	Positivo		DR03:01, DR03:02, DR03:03, DR08:01, DR11:01, DR11:04, DR12:01, DR13:01, DR13:03, DR14:01, DR14:04	DR03:01 (MFI 4,043)	Glomerulopatía crónica del injerto, sin tejido para C4d.
6	Positivo	Positivo	B15:12, B48:01, B51:01	DR01:03, DR03:01, DR04:02, DR11:01, DR11:04, DR12:01, DR13:01, DR15:01, DR15:02, DR16:01, DQ04:01, DQ04:02, DQ05:01, DQ05:03, DQ06:01, DQ06:03	DR04:02 (MFI 7,207)	Rechazo humoral agudo o activo C4d +
7	Negativo	Positivo		DR01:01, DR01:02, DR01:03, DR04:01, DR04:02, DR04:03, DR04:05, DR07:01, DR09:01, DR10:01	No presenta ADE	Rechazo IA de Banff C4d negativo
8	Negativo	Negativo			No presenta ADE	Rechazo IB de Banff C4d negativo
9	Positivo	Negativo	A02:01, A02:02, A02:03, A02:05, A68:01, A69:01		A02:01(MFI 1,576)	No se realizó biopsia de control
10	Positivo	Positivo	B48:01	DR04:01, DR04:02, DR04:03, DR04:05, DR16:02	DR04 (MFI 1,295)	Rechazo humoral agudo o activo C4d +++
11	Negativo	Positivo		DQ04:01, DQ04:02	DQ04 (MFI 8,968)	No se realizó biopsia de control
12	Positivo	Positivo	A03:01, A11:01, A11:02, A24:03	DQ02:02, DQ03:01, DQ03:02, DQ03:03, DQ04:02	DQ02 (MFI 3,591)	Rechazo humoral crónico y activo C4d negativo
13	Positivo	Positivo	A02:01, A02:02, A02:03, A02:05, A24:03, B27:05, B50:01, B57:01, B82:02	DR04:01, DR04:02, DR04:03, DR04:05	A02:01 (MFI 1,296) DR04:01 (MFI 2,779)	Rechazo limítrofe Sin tejido para C4d

13. DISCUSION

Una vez presentados los resultados, es posible hacer una evaluación global del cumplimiento del propósito de la presente Tesis. Planteando como objetivo general conocer la evolución post tratamiento del rechazo humoral con C4d positivo en los niños trasplantados renales de la UMAE, éste fue cubierto totalmente, ya que como se explicó en la metodología, se realizaron los procedimientos necesarios para lograr la validación del contenido.

El total de la población estudiada fue de 16 pacientes. Los rangos de edad van de 12 a 17 años con una edad media de 14.8 años.

La Etiología de la ERC en el 75% de los pacientes fueron de causa no determinada, el resto se encuentra dividido entre diversas etiologías, lo cual concuerda con otros estudios realizados previamente en nuestro centro como lo menciona Plascencia y col., 2009.

En cuanto a transfusiones sanguíneas previas al trasplante encontramos que 6 pacientes recibieron 5 o más transfusiones lo cual representa un riesgo para estar altamente sensibilizados y con muchas más probabilidades de presentar rechazos de tipo humoral.

En nuestra casuística la mayor parte de los trasplantes realizados son de DVR con el 87.5%, de los cuales el 75% fueron padre y madre, solo el 12.5% fueron de DMC, que corresponde a 2 pacientes, es lo esperado ya que en nuestra unidad se continua teniendo un pequeño porcentaje de apenas 13% de donador cadavérico.

La compatibilidad es muy buena ya que 81.3% compartían un haplotipo completo.

11 de nuestros pacientes presentaron un rechazo celular previo, de los cuales 2 presentaron un segundo episodio de rechazo. El tratamiento que recibieron durante el primer rechazo en 9 pacientes fue a base de 5 pulsos de MPD para s y los otros 2 pacientes con 5 pulsos de MPD + 5 dosis de ATG. Durante el segundo rechazo los 2 pacientes recibieron como tratamiento 5 pulsos de MPD.

El rechazo humoral se presentó en el 100% de nuestra población estudiada, con un tiempo de presentación promedio de 21.8 meses lo cual es similar a lo reportado por Galeas y col., de 18.7 meses.

En cuanto a sus niveles de inmunosupresores se observó que más del 50% presentaban niveles subóptimos para inhibidores de calcineurina y para mTOR al momento del RAH.

Se realizó biopsia de injerto en el 100% de los pacientes, siendo las lesiones histológicas más frecuentes y en orden de frecuencia: el rechazo mixto, rechazo humoral crónico y activo y el rechazo limítrofe.

La determinación de C4d fue por inmunohistoquímica, siendo positivo difuso >50% en toda la población. Mauiyyedi y col., en el 2002 demuestran una sensibilidad del 95% y una especificidad del 96% para el C4d, siempre y cuando se incluya la presencia de ADE como criterio diagnóstico de RAH.

11 pacientes recibieron manejo previo a las sesiones de PP, 6 fueron a base de 5 pulsos de metilprednisolona, y 5 recibieron 5 pulsos de metilprednisolona + 5 dosis de ATG, esto debido a la severidad de los cuadros.

A los 16 pacientes se les realizaron sesiones de PP, 1 paciente recibió solo 3 sesiones, y el resto 5 sesiones, con aplicación de IVIG a dosis de 400 mg/Kg posterior a cada sesión y administración de rituximab 1 sola dosis de 375 mg/m²SC, un día posterior al término de las PP, similar a lo recomendado por Celik y col., en el 2008 quien reporto un caso de un paciente con RAH que no responde a los esteroides y que requería hemodiálisis y con la administración de una sola dosis de rituximab mejoró su función renal en la primera semana y lo liberó de hemodiálisis. Sin embargo lo reportado por Galeas y col., 2010, recomiendan la administración de una dosis de rituximab por semana con un total de 2 dosis con lo cual obtuvieron mejores resultados, ya que el 75% de los pacientes respondieron a dicho manejo. Munoz y col., en 2008 realizaron un protocolo de desensibilización en pacientes con PRA en promedio del 62% administrando en 6 de ellos 1 dosis de rituximab y solo en 1 paciente 2 dosis de rituximab postrasplante por rechazo humoral y disminución del filtrado glomerular, se reporta respuesta favorable en el total de sus casos. En nuestra población solamente se aplicó una dosis de rituximab posterior al término de las sesiones de PP y en dosis similar a lo descrito en la literatura, sin tener el éxito reportado en la respuesta al tratamiento.

Kaposztas y col., 2009, reportaron una sobrevida del injerto a un año 90% en pacientes con RH, sin embargo en nuestro estudio se tiene una sobrevida del 81%, ya que en 3 pacientes hubo pérdida de injerto.

Similar a lo reportado por Ibernón y col., 2005, quienes después de tratar 7 pacientes con RAH con 5 sesiones de PP, IGIV en 2 dosis y rituximab, tuvieron una sobrevida del paciente del 100% y del injerto en un 70%, también nuestro centro tiene una sobrevida paciente igual al 100% y del injerto un poco mejor en 81%.

Además observamos que 4 pacientes regresaron a su creatinina basal, sin embargo el resto 9 pacientes, mantienen niveles hasta de 2.5 mg/dL, los cuales son elevados para su edad y masa corporal y nos indican una pérdida de función renal, que seguramente veremos una disminución en la sobrevida del injerto en corto a mediano plazo, esto concuerda con lo reportado por Vargha y col., 2006 en su estudio en donde se determinó la presencia de C4d en 8 biopsias de injertos con diagnóstico de rechazo agudo resistente a esteroides, ellos reportaron que en 6 pacientes tuvieron pérdida del injerto en los siguientes 36 meses de seguimiento clínico a pesar de las terapias recibidas.

Se realizó determinación de Panel Reactivo de Anticuerpos PRA clase I y II, observándose que para clase II, 6 pacientes tienen más del 60%, y solo 1 para clase I mayor del 60%, a diferencia de lo reportado por Kaposztas y col., en su estudio de 54 pacientes con RH que no hubo diferencias significativas entre PRA clase I y II incluso ni antes ni después del manejo con PP más rituximab.

Ginevria y col., 2012, reportaron un grupo ellos de 82 pacientes que les hicieron ADE antes y después del trasplante, de los cuales 19 (23.3%) presentaron con ADE de ellos se tomo biopsia solo a 17 pacientes y encontraron rechazo humoral en el 65%, (47% C4d positivo y el 18% C4d negativo). 4 pacientes (24%) tuvieron rechazo agudo celular, el resto fueron los 2 pacientes a los que no se realizó biopsia (11%).

También documentaron que en 18 (21.9%) de los 82 pacientes presentaron anticuerpos no donador especificos y de ellos sólo 1 tuvo un rechazo humoral (12.5%), como nosotros en nuestra serie en un solo paciente.

Del total de 82 paciente en 45 (54.8%) fueron negativos a ADE y no donador específico.

En nuestro estudio la determinación de ADE fue el 61.5% de los pacientes que presentaron anticuerpos dirigidos contra HLA II y fue similar a lo reportado por ellos, quienes además han llevado su seguimiento por 4.3 años y reportan la aparición de ADE postrasplante en un periodo de tiempo promedio de 24 meses vs nuestro estudio 21.8 meses.

Es importante considerar que los pacientes pueden cursar con rechazos humorales C4d negativos y que algunos presentarán la entidad histológica sin tener ADE, lo que obliga a investigar estos pre y postrasplante, además de considerar los anticuerpos no donador específico y los no HLA. Así como un seguimiento a largo plazo que nos permitirá conocer la sobrevida y evolución del injerto/paciente.

En nuestra serie un 50% de los pacientes presentaron complicaciones infecciosas las cuales fueron en el 100% de etiología bacteriana y localizada, el manejo previo a PP no influyo ni incremento la presencia de infecciones, así como tampoco influyo el número de sesiones de PP, dichos resultados son similares a los reportados por Kaposztas en el 2009, quien identifico la presencia de complicaciones infecciosas a los 3 meses posteriores a la realización de PP del 31.5% y a los 6 meses del 40.7% predominando las infecciones de tipo bacteriano.

14. CONCLUSIONES

La evolución de los pacientes con RH que recibieron manejo con PP, IVIG, rituximab, hasta el momento no es muy favorable ya que solamente 4 pacientes regresaron a su Cr basal aunque no es sinónimo de mejoría, puesto que las lesiones histológicas continúan siendo activas.

La efectividad del tratamiento utilizado para RH continúa siendo incierta, puesto que la mayoría de nuestra población se encuentra con valores de Cr por arriba de sus basales y en valores intermedios para su edad, incluso 3 pacientes con pérdida de injerto y requiriendo terapia sustitutiva renal.

Las condiciones histológicas del injerto, posterior al manejo muestran un futuro sombrío para el 50% de los pacientes quienes continúan con la presencia de RH tanto crónico como activo, lo cual ocasionará disminución de la sobrevida del injerto de manera considerable y probablemente pérdida de los mismos a corto plazo.

El monitoreo del paciente deberá ser más amplio con la realización de ADE y PRA previos al trasplante y un seguimiento con ADE, además de considerar los No específicos del donador y los no HLA que en un futuro quizás podamos tener disponibles. Pues la presencia de anticuerpos condena a los pacientes a recibir terapias con alto costo y resultados inciertos.

Debe ponderarse las complicaciones a esta terapia la cual no es inocua, es costosa y conlleva a una mayor morbimortalidad.

Sería una inquietud de nuestro trabajo el proponer la administración de dos dosis de rituximab lo que podría brindar una mejoría en cuanto a la disminución en la producción de anticuerpos por las células B, brindando una mejor respuesta al combinarse con el resto de agentes empleados en el manejo del rechazo humoral o el advenimiento de nuevas terapias como el bortezomib inhibidor del proteosoma e inductor de apoptosis de células plasmáticas, indicado en el tratamiento del mieloma, con el objetivo de disminuir la tasa de ADE y con ello, frenar el proceso de daño inmunológico crónico.

15. RECOMENDACIONES

Este estudio servirá de base para nuestro centro ya que es el primero que se realiza sobre este problema mundial tan importante como lo es el RH, el cual es todo un reto para todos y cada uno de los centros de trasplante ya que a pesar de las nuevas terapias utilizadas el panorama continua siendo muy sombrío y desalentador, por tal motivo se sugiere dar seguimiento a este estudio, para evaluar el estado de los pacientes en los años siguientes.

Solicitar la determinación de ADE y anticuerpos anti HLA no inespecíficos en nuestra institución UMAE HP CMNO, para poder realizar nuevos estudios de tipo prospectivo con el fin de identificar prevalencia y factores de riesgo para presentar RH.

Recomendar a los médicos clínicos de trasplante el monitoreo de los inmunosupresores en rangos óptimos y valorar la biodisponibilidad de cada uno de los medicamentos en cada uno de los pacientes.

Concientizar tanto a los pacientes como a sus cuidadores, de la importancia que tiene una buena adherencia al tratamiento inmunosupresor ya que niveles sub óptimos puede contribuir a la aparición de RH e incrementar su severidad.

16. BIBLIOGRAFIA

- Akalin E, Bromberg JS. Intravenous Immunoglobulin induction treatment in flow cytometry cross-match -positive kidney transplant recipients. *Human Immunology* 2005; 66, 359-363.
- Alausa M, Almagro U, Siddigi N, Zuiderweg R, Medipalli R, Hariharam S. Refractory acute kidney transplant rejection with CD20 graft infiltrates and successful therapy with rituximab. *Clinical Transplantation*. 2005, vol. 19, pp 137–140.
- Alberú Gómez Josefina, Patogenia del rechazo mediado por anticuerpos. SLANH-STALYC, EviMed 2013.
- Amico P, Honger G, Mayr M, Steiger M, Hopfer H, Schaub S. Clinical relevance of pre-transplant donor-specific HLA antibodies detected by single-antigen flowbeads. *Transplantation* 2009 Jun 15; 87(11):1681-1688.
- Becker YT, Becker BN, Pirsch JD. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am. J. Transplant.* (2004) 4:996-1001.
- Burns JM, Cornell LD, Perry DK, Pollinger HS, Gloor JM, Kremers WK, et al. Alloantibody levels and acute humoral rejection early after positive crossmatch kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008 Dec; 8(12):2684-2694.
- Celik A, Saglam F, Cavdar C, Sifil A, Atila K, Sarioglu S, Bora S, Gulay H, and Camsari T. Successful therapy with rituximab of refractory acute humoral renal transplant rejection: a case report. *Transplantation proceedings*. 2008, Vol. 40. pp 302-304.
- Crespo M, Pascual M, Tolckoff-Rubin N, Mauiyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, Lin-Farrell M, Williams ww, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB, Saidman SL. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* (2001) 71:652-658.
- Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt. K, Weiss M, Riethmuller G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early graft loss. *Kidney Int* 1993;43:1333-8.
- Galeas RA, Gomezchico VR, Valverde S, García GR, Velázquez JL, Romero NB, Hernández AM, Vargas A, De Leo C, Medeiros M. Anticuerpos anti-HLA y rechazo agudo del injerto renal en los niños. *Boletín médico hospital infantil de México*. Vol. 67, Noviembre-Diciembre 2010, pp 492-502.

- García de Jalón A, Pascual D, Trivez MA, Sancho C, Mallen E, Gil P, Liedana JM y Rioja LA. Trasplante renal. Técnica y complicaciones. Actas Urológicas Españolas, 2003, Vol. 27. pp: 662-677.
- Ginevria, F, Nocerab A, Comolic P, Innocented A., Cionia M, Parodie A, Fontanab I, Magnascoa A, Noccod A, Tagliamaccob A, Sementaf A, Ceriolof P, Ghiog L, Zeccac M, Cardillod M, Garibottoh G, Ghiggeria GM, Polid F. Posttransplant De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Identify Pediatric Kidney Recipients at Risk for Late Antibody-Mediated Rejection. American Journal of Transplantation 2012; 12: 3355–3362.
- Halloran PF, Schlaut J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of anticlass I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplant with anti-class I-like antibody. Transplantation 1992;53:550-5.
- Ibernon M, Gil-Vernet S, Carrera M, Ceron D, Moreso F, Bestard O, Cruzado JM, And Grinyo JM. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. Transplantation proceedings, 2005, vol.37. pp 3743-3745.
- Jin YJ, Wang H, Huang H, He Q, Wu P, Chen J. Peritubular capillaritis in early renal allograft dysfunction is an indicator of acute rejection. Transplantation proceedings, 2013, vol 45, pp 163-171.
- Kaposztas Z, Podder H, Mauiyyedi S, Illoh O, Kerman R, Reyes M, Pollar V, Kahan BD. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. Clin Transplant 2009. Vol. 23. pp 63-73.
- Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology and pathology classification. J Am Soc Nephrol 2002;13:779-87.
- Mosquera Reboredo JM, Vázquez Martul E. Criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante renal. Revista de Nefrología, Sociedad Española de Nefrología. 2011;31(4):382-91.
- Munoz AS, Rioveros AA, Cabanayan-Casasola CB, Danguilan RA, Ona ET. Rituximab in Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients. Transplantation Proceedings, 40, 2218–2221 (2008)
- Plascencia Gamboa Yuridia L., Condición actual de pacientes trasplantados renales con toma de biopsia en la hora cero, a 10 años de evolución en el Hospital de Pediatría del CMNO. Tesis de grado, Enero del 2009.

- Pefaur Jacqueline, Elgueta Susana. Inmunidad humoral y trasplante renal posibilidades terapéuticas. *Revista de Medicina Clínica Condes*, 2010; Vol. 21. pp: 239-247.
- Puttarajappa C, Shapiro R, Tan HP. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review. *J Transplant*. 2012: 1-9.
- Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713-23.
- Rufino Hernández JM, Cabello Moya E, González Posada JM, Hernández Marrero D, Pérez Tamajón L, Marrero Miranda D, García Rebollo S, Martín Urcuyo B, Rodríguez Hernández A, Franco Macide A, Barrios del Pino Y, Rodríguez Rodríguez R, Maceyra Cruz B, Torres Ramírez A, Salido Ruíz E. Tratamiento de inducción combinando inmunoglobulina, plasmaféresis y rituximab en pacientes hipersensibilizados que reciben trasplante renal de cadáver. *Revista de Nefrología* 2010. Vol 30(2). pp 252-257.
- Seemayer CA, Gaspert A, Nickleit V, Mihatsch MJ. C4d staining of renal allograft biopsies: A comparative analysis of different staining techniques. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:568-76.
- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008;8:753-60.
- Stastny P, Zou Y, Fan Y, Qin Z, Lavingia B. The emerging issue of MICA antibodies: antibodies to MICA and other antigens of endothelial cells. *Contrib Nephrol* 2009;162: 99-106.
- Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, Colvin RB, Jordan S, Kobashigawa J, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004 Jul; 4(7):1033-1041.
- Vargha R, Mueller T, Arbeiter K, Regele H, Exner M, Csaicsich D, Aufricht C. C4d in pediatric renal allograft biopsies: A marker for negative outcome in steroid-resistant rejection. *Pediatr Transplantation* 2006; 10: 449–453.
- Venetz JP, Pascual M. New Treatments for acute humoral rejection of kidney allografts. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2007;16(5).
- Zou Y, Stastny P, Süsal C, Döhler B, Opelz G. Antibodies against MICA antigens and kidney transplant rejection. *N Engl J Med* 2007 Sept 27; 357(13):1293-1300.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO 1)

Ficha de identificación

Nombre del paciente: _____ Genero: _____

NSS: _____ Fecha de nacimiento: _____ Edad años: _____

Domicilio: _____ Colonia: _____

Municipio: _____ Estado: _____ Teléfono: _____

Datos generales

Fecha de ingreso al servicio de Nefrología: _____

Medico tratante: _____

1.- Etiología de la ERC

Uropatía o Malformación del Tracto Urinario Glomerulopatía Tubulopatía

Enfermedad Inmunológica ó sistémica Otras (especificar _____) No determinada.

2.- Número de transfusiones pre-trasplante: cero 1 2 3 4 5 o mas

Datos trasplante renal

3.- Fecha de trasplante renal: _____

4.- Fuente de donación: DVR padre DVR madre DVR hermano(a) DVR tíos

DVR otros DVNR DMC

5.- Grupo y RH A+ A- B+ B- AB+ AB- O+ O- Se desconoce

6.- HLA receptor: _____

HLA donador _____

HLA que comparten (especificar): No comparten ningún antígeno Comparten 1-2 antígenos

Comparten 3 antígenos Comparten 1 haplotipo completo Comparten 2 haplotipos completos

No tiene HLA.

7.- Inducción: Basiliximab ATG No recibió

8.- Esquema inicial de inmunosupresión: PDN, MMF, tacrolimus PDN, MMF, CSA

PDN, AZA, tacrolimus PD, AZA, CSA.

9.- Cr basal: _____ mg/dL

Rechazos Agudos Celulares

10.- Presento rechazo agudo Si No

11.- Número total de eventos de rechazos celulares: 0 1 2 3 4 5

	1er Rechazo	2do Rechazo	3er Rechazo	4to Rechazo	5to Rechazo	6to Rechazo
Tiempo presentación (meses)						
Cr máxima						
% de elevación de Cr 1) < 15% 2) 16 a 29% 3) > 30%						
Esquema inmunosupresor 1) PDN, MMF, tacrolimus 2) PDN, MMF, SRL 3) PDN, MMF, CSA 4) PDN, AZA, tacrolimus 5) PDN, AZA, SRL 6) PDN, AZA, CSA 7) PDN, MMF, tacrolimus, SRL						
Niveles de tacrolimus ng/MI						
Niveles de tacrolimus por rangos 1) < 4 2) 4.1 a 8 3) 8.1 a 12 4) > 12.1						
Niveles de SRL ng/mL						
Niveles de SRL por rangos 1) < 5 2) 5.1 a 10 3) > 10.1						
Niveles de MMF mcg/mL						
Niveles de MMF por rangos 1) < 1 2) 1.1 a 3.5 3) > 3.6						
Niveles de CSA ng/mL						
Niveles de CSA por rangos 1) < 100 2) 101 a 250 3) > 251						
Biopsia 1) Si 2) No						

Rechazo según clasificación de Banff 1) Datos sugestivos rechazo limítrofe 2) IA 3) IB 4) IIA 5) IIB 6) III 7) Isquemia tubular 8) Muestra inadecuada						
Se realizó C4d 1) Si 2) No						
% de C4d 1) Sospechoso 10% 2) Positivo focal > 10 a 50% 3) Positivo difuso > 50%						
Manejo del Rechazo celular 1) metilprednisolona 3 2) metilprednisolona 5 3) ATG 5 4) metilprednisolona 3 + ATG 5) metilprednisolona 5 + ATG 6) Ninguno						
Dosis acumulada						
Cr posterior al manejo						

RECHAZO AGUDO HUMORAL

Tiempo post. trasplante en que presento el RAH	
Tiempo en meses por rangos 1) 0 a 6 m 2) 7 a 12 m 3) 13 a 24 m 4) 25 a 48 m 5) > 49 m	
Cr máxima	
% de elevación de Cr 1) < 15% 2) 16 a 29% 3) > 30%	

Esquema inmunosupresor	
1) PDN, MMF, tacrolimus	
2) PDN, MMF, SRL	
3) PDN, MMF, CSA	
4) PDN, AZA, tacrolimus	
5) PDN, AZA, SRL	
6) PDN, AZA, CSA	
Niveles de tacrolimus	
Niveles de Tacrolimus por rangos	
1) < 4	
2) 4.1 a 8	
3) 8.1 a 12	
4) > 12.1	
Niveles de SRL	
Niveles de SRL por rangos	
1) < 5	
2) 5.1 a 10	
3) > 10.1	
Niveles de MMF	
Niveles de MMF por rangos	
1) < 1	
2) 1.1 a 3.5	
3) > 3.6	
Niveles de CSA	
Niveles de CSA por rangos	
1) < 100	
2) 101 a 250	
3) > 251	
Rechazo según clasificación Banff	
1) Datos sugestivos rechazo limítrofe	
2) IA	
3) IB	
4) IIA	
5) IIB	
6) III	
7) Rechazo humoral agudo o activo	
8) Rechazo humoral crónico	
9) Rechazo humoral crónico y activo	
10) Rechazo mixto celular y humoral	
Descripción de la biopsia de injerto renal	
% de C4d	
1) Sospechoso 10%	
2) Positivo focal > 10 a 50%	
3) Positivo difuso > 50%	
Manejo previo a PP	
1) Si	
2) No	
Tipo de manejo pre PP	

1) metilprednisolona 3 2) metilprednisolona 5 3) ATG 5 4) metilprednisolona 3 + ATG 5) metilprednisolona 5 + ATG 6) Ninguno	
Recibió manejo con PP 1) Si 2) No	
Número de PP	3 5 >6
Recibió IVIG post PP 1) Si 2) No	
Cuántas dosis recibió de IVIG	3 5 >6
Dosis de IVIG 1) < 200 mg/kg 2) > 201-399 mg/kg 3) > 400 mg/dl	
Recibió Rituximab 1) Si 2) No	
Cr al finalizar el manejo de RH	
Cr al finalizar el manejo de RH por rangos 1) < 1.5 mg/dL 2) 1.6 a 2.5 mg/dL 3) > 2.6 mg/Dl	
Se realizó biopsia de control 1) Si 2) No	
Tiempo en que se realizó la biopsia de control 1) < 30 días 2) 31 a 60 días 3) > 61 días 4) No se realizó	
Cuál fue el resultado: 1) Datos sugestivos de rechazo 2) IA 3) IB 4) IIA 5) IIB 6) III 7) Rechazo humoral agudo o activo 8) Rechazo humoral crónico 9) Rechazo humoral crónico y activo	

10) Rechazo mixto celular y humoral 11) Glomerulopatía crónica del trasplante	
Esquema actual de inmunosupresión: 1) PDN, MMF, tacrolimus 2) PDN, MMF, SRL 3) PDN, MMF, CSA 4) PDN, AZA, tacrolimus 5) PDN, AZA, SRL 6) PDN, AZA, CSA 7) PDN, MMF 8) PDN	
Se realizo PRA 1) Si 2) No	
Resultado Clase I 1) < 20% 2) 21 a 40% 3) 41 a 60% 4) 61 a 80% 5) > 81 %	Resultado Clase II 1) < 20% 2) 21 a 40% 3) 41 a 60% 4) 61 a 80% 5) > 81 %
Recibieron profilaxis post. plasmaféresis 1) Si 2) No	
Presentó alguna complicación infecciosa 1) Si 2) No	
Indique que tipo de infección 1) Bacteriana 2) Viral 3) Fúngica	
Indique localización de la infección 1) Sistémica 2) Localizada	

AGRADECIMIENTOS

Primero que nada agradezco a Dios por el don de la vida, por ser mi luz y salvación.

Gracias Mamá por ser y estar siempre para mí, por tu protección y ayuda en cada momento.

A ti mi compañero de vida Gracias por caminar a mi lado, por ser mi persona, mi fuerza y quien me impulsa a seguir luchando por cada uno de mis sueños, nadie mejor que tu para sostenerme en mi debilidad y hacerme sonreír en la adversidad.

Gracias a ti mi pequeño gran amor, has traído a mi vida un nuevo sentido y me has acompañado en la recta final de esta aventura, no ha sido fácil, pero cada movimiento tuyo me llena de la más grande energía y felicidad que jamás pude imaginar.

A todos mis maestros gracias por cada una de sus enseñanzas y compartir sus conocimientos, sobre todo aquellos que solo se adquieren con la gran experiencia de cada uno de ellos, es invaluable para mí.