



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

“RECHAZO TEMPRANO Y TARDÍO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON
TRASPLANTE RENAL DE DONADOR FALLECIDO. INFLUENCIA EN LA EVOLUCIÓN
POSTRASPLANTE”

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA
PRESENTA:

DRA. MARÍA GUADALUPE RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS VELÁSQUEZ JONES

Ciudad de México, Febrero 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

DR. LUIS VELÁSQUEZ JONES
MEDICO ADSCRITO DEPARTAMENTO NEFROLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ



DR. SAUL VALVERDE ROSAS
JEFE DE SERVICIO NEFROLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

ÍNDICE

I.-RESUMEN.....	4
II.-INTRODUCCIÓN.....	7
III.-ANTECEDENTES.....	8
IV.-DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	9
V.-JUSTIFICACIÓN.....	10
VI.-HIPÓTESIS.....	11
VII.-OBJETIVOS.....	12
VIII.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
IX.-MÉTODO ESTADÍSTICO.....	17
X.-RESULTADOS.....	18
XI.-DISCUSIÓN.....	24
XII.-CONCLUSIONES.....	25
XIII.-BIBLIOGRAFÍA.....	26
XIV.-ANEXO 1.....	28

I. RESUMEN

Antecedentes:

-La ciencia del trasplante renal ha progresado considerablemente en los últimos 50 años, sobre todo debido a la mejor comprensión del papel del sistema inmune en el rechazo del injerto, los mecanismos moleculares implicados en la inducción de la falla de injerto y los avances importantes en los esquemas de inmunosupresión.

Algunos estudios en pacientes adultos con trasplante renal han mostrado que el tiempo en que ocurre el primer rechazo del injerto, es decir rechazo temprano versus rechazo tardío, tiene importancia en el pronóstico de la función renal en el periodo siguiente a la ocurrencia del rechazo

Objetivo:

-Describir los factores de riesgo precipitantes para el desarrollo de rechazo temprano y tardío en niños y adolescentes con trasplante renal de donador fallecido y su influencia en la evolución postrasplante.

Método:

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo en la población pediátrica trasplantada de donador cadavérico en el periodo comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2014 atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Resultados:

Al analizar la muestra y comparar los grupos por pacientes que presentaron algún tipo de rechazo y aquellos que no lo presentaron, podemos observar que se comporto de manera homogénea en cuanto a la distribución por sexo, peso y causa de la enfermedad renal, presentando una distribución mayor en varones con rechazo al injerto con un 66.7% vs un 53.2% en aquellos sin rechazo, presentándose como la causa de enfermedad renal más frecuente en ambos grupos aquella de etiología desconocida con un 50% en aquellos pacientes con rechazo, seguidos de aquellos con uropatía en un 41.7% asociados a rechazo y 29.8% en aquellos sin rechazo, llamando la atención la asociación presentada en estos pacientes por lo que se deberá valorar analizar la posible asociación de infecciones del tracto urinario en dichos pacientes como posible causa asociada al rechazo agudo al injerto.

Conclusión:

Se han sido descritos diversos factores de riesgo de supervivencia del injerto que pueden estar presentes antes o después del trasplante, por lo que es importante considerar los criterios de selección para un candidato a donación de trasplante renal, teniendo en cuenta que existen comorbilidades que se consideran como contraindicaciones como la obesidad, hipertensión arterial, litiasis, uso de aminas a dosis altas preoperatorias, etc., las cuales se han visto relacionadas a una menor sobrevida del injerto.

Actualmente, la incidencia del rechazo agudo al injerto en nuestro Hospital, representa un 20% de los pacientes trasplantados durante el primer año postrasplante, lo cual se encuentra aún por encima de lo ya reportado en la literatura internacional (16% en pacientes pediátricos trasplantados de donador cadavérico), siendo un factor importante para una menor incidencia de rechazo agudo al injerto en los últimos años, la introducción de nuevas terapias inmunosupresoras, las cuales han permitido una mejor monitorización del fármaco, permitiendo realizar el ajuste temprano del fármaco y evitando que la terapia inmunosupresora subóptima se asocie con una mayor presencia de rechazo renal temprano.

DEDICATORIA

Con todo cariño le dedico el presente trabajo a mis padres y familia, que con amor y dedicación han dado todo en la vida para que yo pudiese realizarme como ser humano y profesionalista, brindándome siempre la palabra correcta y oportuna, no permitiendo que en mis momentos más difíciles me viniese abajo; a ustedes porque siempre en donde quiera que me encuentre están conmigo.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Velásquez Jones por el tiempo invertido con paciencia, apoyo y comprensión para la elaboración del presente trabajo.

A mis maestros que influyeron a lo largo de mi formación académica con su sabiduría y conocimientos para ayudar a formarme y prepararme para los retos futuros.

A Reynaldo, Cata, Iván, y cada una de las personas que de manera directa e indirecta me brindaron su apoyo; porque sin ustedes no hubiese sido posible.

II. INTRODUCCIÓN

La ciencia del trasplante renal ha progresado considerablemente en los últimos 50 años, sobre todo debido a la mejor comprensión del papel del sistema inmune en el rechazo del injerto, los mecanismos moleculares implicados en la inducción de la falla de injerto y los avances importantes en los esquemas de inmunosupresión.

Con el advenimiento de la terapia de inducción y medicamentos inmunosupresores utilizados en el tratamiento de mantenimiento como el Tacrolimus y el Micofenolato, la incidencia de rechazo agudo del injerto en el primer año postrasplante, de acuerdo al último informe del NAPRTCS, ha caído a alrededor de 16% para los pacientes pediátricos trasplantados entre 2007 a 2010; la incidencia antes de 1990 era de 69%.

Asimismo, previamente, la mayoría de los episodios de rechazo agudo ocurrían en los primeros 6 meses postrasplante, referidos como rechazo temprano del injerto. Actualmente, en estadísticas publicadas para los pacientes pediátricos recipientes de trasplante renal durante el periodo 2005-2010, la incidencia del primer rechazo agudo del injerto en los primeros 6 meses postrasplante fue de 2% para trasplante de donador vivo y de 3% para recipientes de donador fallecido. Sin embargo esta incidencia aumento a cerca de 10% en receptores de donador vivo y 13% en receptores de donador fallecido en los primeros 12 meses postrasplante. Por consiguiente, un número importante de pacientes están actualmente presentando rechazo agudo del injerto después de los primeros 6 meses postrasplante, lo que se ha denominado rechazo tardío del injerto. 2

Algunos estudios en pacientes adultos con trasplante renal han mostrado que el tiempo en que ocurre el primer rechazo del injerto, es decir rechazo temprano versus rechazo tardío, tiene importancia en el pronóstico de la función renal en el periodo siguiente a la ocurrencia del rechazo. Así, tanto en pacientes con rechazo celular como rechazo humeral, se ha demostrado que la ocurrencia de rechazos tardíos del injerto, tiene mayor impacto negativo en la conservación de una función renal estable que los rechazos tempranos. 3-6

En un estudio publicado recientemente por Sijpkens y colaboradores, se observó que los pacientes en mayor riesgo de desarrollar rechazo tardío del injerto fueron aquellos que presentaron formación de novo de anticuerpos donador específico y aquellos con función retardada del injerto. Por otro lado, los pacientes con rechazo tardío del injerto presentaron deterioro de la función renal y menor sobrevivencia del injerto, en relación a los pacientes que no presentaron esta complicación.

III. ANTECEDENTES

Antes de 1970 las opciones terapéuticas para los pacientes con enfermedad renal terminal eran limitadas, siendo solo un pequeño grupo de pacientes los que recibían tratamiento dialítico de forma regular debido a la escases de centros especializados, encontrándose el trasplante renal en sus fases iniciales de desarrollo como una opción terapéutica viable.

En la siguiente década incrementaron rápidamente las posibilidades de atención para los pacientes con ERCT; actualmente el trasplante renal es la forma de tratamiento renal sustitutivo preferida en los pacientes con ERCT.

Durante las últimas 2 décadas la percepción del rechazo agudo al injerto a cambiado substancialmente. El descubrimiento de la tinción de C4d como marcador de la activación del complemento mediado por anticuerpos, incremento el reconocimiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos y subsecuentemente la implementación de la clasificación de Banff en el 2001.

El rechazo agudo mediado por anticuerpos se ha reportado con una incidencia de hasta un 30 a 40% en pacientes HLA sensibilizados, lo que se ha reportado como el mayor factor de riesgo para disfunción retardada del injerto.

El rechazo del injerto renal puede definirse como una serie de acontecimientos en los que el injerto se reconoce como ajeno. Este proceso supone la participación de las respuesta inmunológicas local y sistémica, implicando a los linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, células B, células NK, macrófagos y citocinas, el establecimiento de una lesión inflamatoria local; la inducción de la expresión de CMH y finalmente el deterioro de la función renal y la necrosis del tejido trasplantado.

El rechazo puede clasificarse en hiperagudo, agudo o crónico en función de parámetros etiológicos, clínicos y patológicos.

IV. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Actualmente en México, la insuficiencia renal crónica, es un problema de salud pública, el cual genera costos muy altos en el sistema de salud, siendo el trasplante renal la mejor opción terapéutica ya sea de donador vivo o relacionado. El rechazo o deterioro de la función renal es una de las complicaciones más frecuentes del trasplante renal, siendo múltiples los factores asociados, los cuales tienen efectos en la supervivencia del injerto, por lo que es de vital importancia evaluar aquellos factores predictores de pérdida del injerto a corto y largo plazo.

V. JUSTIFICACIÓN

Debido a que existe limitada información en nuestro medio sobre la frecuencia de rechazo del injerto en niños y adolescentes que reciben un trasplante renal de donador fallecido y la influencia sobre la función renal y frecuencia de otras complicaciones, en los niños que presentan rechazo renal tardío en relación a los que presentan rechazo renal temprano, se realizó el siguiente estudio a fin de evaluar los posibles factores de riesgo precipitantes para su desarrollo y disminución de la sobrevida del injerto.

VI. HIPÓTESIS

El desarrollo temprano de rechazo agudo al injerto condiciona una mayor morbimortalidad y deterioro de la función renal con menor supervivencia del injerto renal, en comparación con pacientes que no presentaron esta complicación.

VII. OBJETIVOS

GENERAL:

-Describir los factores de riesgo precipitantes para el desarrollo de rechazo temprano y tardío en niños y adolescentes con trasplante renal de donador fallecido y su influencia en la evolución postrasplante.

ESPECÍFICOS:

-Conocer la incidencia de rechazo temprano y tardío postrasplante renal en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez y sus presentaciones histológicas del 01 de enero de 2010 a diciembre de 2014.

-Correlacionar los posibles factores de riesgo precipitantes para el desarrollo de rechazo temprano y tardío así como la variedad de presentación histológica

-Correlacionar si las características del donador influyen para el desarrollo de rechazo temprano y tardío en pacientes trasplantados de donador cadavérico.

-Conocer las principales complicaciones asociadas y evaluar su posible asociación con el desarrollo de rechazo temprano y tardío.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo en la población pediátrica trasplantada de donador cadavérico en el periodo comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2014 atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

-CRITERIOS DE SELECCIÓN

***CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Cualquier paciente de 0 a 18 años de ambos sexos, que recibieron un trasplante de donador fallecido durante el periodo comprendido entre 2010 y 2014 atendidos en el departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

***CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Pacientes receptores de trasplante renal de donador vivo relacionado.

***CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:** Aquellos pacientes que fueron trasplantados de donador cadavérico y no contaban con todos los datos para la realización del estudio.

-TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se seleccionó la muestra por conveniencia y se estudiaron los pacientes que fueron trasplantados durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2010 a diciembre de 2014.

-DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Metodológica	Escala de Medición	Descripción de variable
Rechazo	Fenómeno complejo caracterizado por un trastorno renal de índole estructural y funcional, consecuencia de una respuesta inmune activa del receptor.	Tipo de rechazos: Rechazo Celular Rechazo Humoral Mixto	Ordinal
TFG	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la capsula de Bowman. Se mide en ml/min.	Se mide por fórmula standard: ml/min/1.73	DISCRETA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento. Se expresa en años.	Años y meses	CONTINUA
Genero	Clasificación de individuos por sexo.	Masculino Femenino	DICOTOMICA
Riesgo para CMV	Riesgo que presenta una persona para presentar infección por Citomegalovirus.	Tipos de riesgo: Alto: Donador IgG positivo, Receptor IgG negativo Intermedio: Donador y receptor positivo	ORDINAL
Causa de la ERC	Procesos capaces de producir Enfermedad Renal Crónica.	Causa de etiología: Desconocida Uropatía Síndrome de Barder Bield Esclerosis Glomerular Nefritis Lupica Tumor de Wilms Síndrome de Alport Nefropatía por IgA	NOMINAL

		<p>Púrpura de Henoch Schönlein Síndrome de Arnold Chiari HAS Síndrome Antifosfolípidos</p>	
Terapia de sustitución renal	Tratamiento sustitutivo renal que cumple como principal función la depuración a nivel renal	<p>Prediálisis Diálisis Peritoneal Hemodiálisis</p>	NOMINAL
Hemotipo	Tipo de sangre	<p>O+ A+ B+</p>	NOMINAL
Terapia de inducción	Manejo inmunosupresor previo al trasplante para prevenir el rechazo al injerto.	<p>Esquemas utilizados: Basiliximab/MMF/Metilprednisolona Daclizumab/MMF/Metilprednisolona</p>	NOMINAL
Terapia de mantenimiento	Manejo inmunosupresor posterior al trasplante que previene el rechazo al injerto.	<p>Esquemas utilizados: MMF/PDN/Tacrolimus MMF/PDN/Ciclosporina</p>	NOMINAL
Complicaciones	Fenómeno que sobreviene en el curso de una enfermedad y que agrava el pronóstico de la misma.	<p>Se miden por el tipo de complicaciones: Quirúrgicas Obstructivas NTI NTA Infecciosas</p>	NOMINAL
Tiempos de isquemia	Tiempo transcurrido desde la extracción del órgano del donador hasta la reperusión del injerto en el receptor, se conocen dos tipos: Fría y Caliente.	<p>Se miden en horas y minutos: Fría: Desde pinzamiento de aorta en donador hasta que injerto sale del hielo. Caliente: Desde que sale</p>	NOMINAL

		del hielo hasta qué es injertado en receptor	
Creatinina	Producto final de metabolismo del fosfato de creatinina que se excreta por orina.	Se mide en plasma en mg/dls. Se hará en tres tiempos: Inicial 24 Hrs 48 Hrs Basal	NOMINAL
Donador	Persona que al haber cumplido con características de edad, peso, morbilidades, etc., realiza de de manera altruista la donación de un órgano o tejido.	Peso Edad Causa de muerte Uso de aminas (Si ó No)	CONTINUA DISCRETA NOMINAL DICOTOMICA

-RECOLECCIÓN DE DATOS

Se seleccionaron los expedientes de los pacientes con trasplante renal de donador cadavérico de enero 2010 a diciembre de 2014, que cumplieron con todas las variables comentadas, realizandose la recolección de datos en formato ANEXO 1, los cuales se vaciaron a una base de datos en EXCELL.

IX. MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se basó en los parámetros de frecuencia, edad del paciente, hemotipo, sexo, causa de la insuficiencia renal crónica, patologías asociadas, complicaciones durante el primer año postrasplante, tipo de manejo sustitutivo (diálisis o pre diálisis), riesgo para CMV, resultado de la prueba cruzada pretrasplante, Creatinina pretrasplante, a las 24, 48 y 72 hrs postrasplante, terapia inmunosupresora usada durante la inducción, terapia inmunosupresora de mantenimiento, Niveles de Tacrolimus y/o Ciclosporina en la primera semana postrasplante, tipo de rechazo presentado (celular, humoral o mixto), reporte de biopsia y complicaciones asociadas.

Los pacientes se dividieron en tres grupos: el Grupo 1 el cual incluyó los pacientes con diagnóstico de rechazo temprano del injerto, definido como el rechazo celular o humoral que se presenta en los primeros 6 meses después del trasplante; el Grupo 2 con aquellos pacientes que presentaron rechazo celular o humoral después de los 6 meses hasta los 12 meses del trasplante; el Grupo 3, conformado por los pacientes que no presentaron ningún tipo de rechazo en los primeros 12 meses postrasplante.

En los pacientes donadores fallecidos se investigó la causa de muerte encefálica, edad, sexo, peso, tipo de solución de preservación del riñón, uso de aminas (Dobutamina, Dopamina, Norepinefrina).

Se realizó un registro de las variaciones de la Creatinina sérica durante las primeras 72 hrs postrasplante y la situación final antes del alta del Departamento (Cr basal); para lo anterior se registro el volumen urinario (mlm²di) y la TFG, la cual se evaluó mediante la estimación de la velocidad de filtración glomerular por la fórmula de Schwartz:

$eVFG (mL/min/1.73m^2) = kL/Scr (mg/dL)$, donde:

L: talla en centímetros, Scr: Cr sérica, k: constante con valor de 0.55 para niños y adolescentes femeninos y de 0.7 para varones adolescentes.

Se registraron además los resultados de ultrasonografía renal y biopsia renal y posteriormente se registró la evolución hasta un año después del diagnóstico de rechazo celular o humoral postrasplante; haciendo hincapié particularmente en las morbilidades observadas en el periodo de seguimiento las cuales se agruparon en infecciosas, quirúrgicas, obstructivas, nefritis túbulo-intersticial tóxica y necrosis tubular aguda.

Se realizó análisis bivariado para los factores de riesgo, usando χ^2 para las variables de distribución normal y las variables dicotómicas y U de Mann-Whitney t de Student para la comparación entre Grupos.

X. RESULTADOS

TABLA 1. Características de una cohorte de pacientes pediátricos receptores de Trasplante renal de Donador Cadavérico.

Variable	n=59 Medida de Resumen
GÉNERO	
Masculino	55.9%
Femenino	44.1%
EDAD	16
(Mdn)	(13, 17)
PESO	43
(Mdn)	(35, 49)
TALLA	153
(Mdn)	(144, 163.5)
HEMOTIPO	
O (+)	70.8%
A (+)	22.9%
B (+)	6.3%
TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL	
Pre diálisis	11.9%
Hemodiálisis	22.0%
Diálisis Peritoneal	66.1%
RIESGO PARA CMV	
Alto	37.9%
Intermedio	62.1%
CAUSA DE ENFERMEDAD RENAL	
1. Desconocida	47.5%
2. Uropatía	32.2%
3. LES	8.5%
4. OTRAS Glomerulares	6.8%
5. OTRAS NO Glomerulares	5.1%

CMV: Citomegalovirus, LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

De la muestra analizada, podemos observar que el género más presentado en el grupo analizado fue de tipo masculino, con una edad promedio de 16 años, un peso de 43 kg y una talla de 153 cm.

Se observó también que el hemotipo sanguíneo más frecuentemente trasplantado fue el del grupo O+ con un 70.8%, seguidos del A+ con un 22.9% y en menor frecuencia del B+ con un 6.3%, de todos ellos el 88.1% se encontraba en algún tipo de terapia dialítica, siendo la más frecuente la diálisis peritoneal con 66.1%, seguido de la hemodiálisis con un 22% el resto de los pacientes (11.9%) no contaba con ningún tipo de terapia dialítica.

Se realizó además un análisis sobre la etiología de la enfermedad renal en los pacientes trasplantados, agrupándose en 5 grupos diferentes, siendo los más frecuentes aquellos con etiología desconocida con un 47.5%, seguidos de los urópatas con 32.2% y la nefropatía lúpica con 8.5%, el resto de las causas se dividieron a su vez en 2 grupos, los de causa glomerular con un 6.8% (Síndrome Antifosfolípidos, púrpura de Henoch Schönlein, Síndrome de Alport, Nefropatía por IgA, esclerosis glomerular) y los de causa no glomerulares (Síndrome de Barder Bield, Tumor de Wilms, Hipertensión arterial sistémica), lo cual coincide con la mayoría de los grupos analizados siendo la causa más frecuentemente asociada a ERC la de etiología desconocida.

TABLA 2. Comparación de las características demográficas entre pacientes con y sin rechazo de una cohorte de pacientes pediátricos receptores de Trasplante renal de Donador Cadavérico.

n=59 Variable	CON RECHAZO n=12	SIN RECHAZO n=47	P
GÉNERO	(12)	(47)	0.405
Masculino	66.7%	53.2%	
Femenino	33.3%	46.8%	
EDAD (Mdn)	(12) 14.5 (13.2, 17)	(47) 16 (13, 17)	0.985
PESO (Mdn)	(12) 40.6 (34.2, 47.6)	(47) 43 (35.5, 50)	0.658
TALLA (Mdn)	(8) 155.5 (138.7, 166.7)	(37) 152 (144.5, 163)	0.583
HEMOTIPO	(9)	(39)	0.097
O (+)	100%	64.1%	
A (+)		28.2%	
B (+)		7.7%	
TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL	(12)	(47)	0.191
Pre diálisis	8.3%	12.8%	
Hemodiálisis	8.3%	25.5%	
Diálisis Peritoneal	82.3%	61.7%	
RIESGO PARA CMV	(12)	(47)	0.328
Alto	25%	40.4%	
Intermedio	75%	59.6%	
CAUSA DE ENFERMEDAD RENAL	(12)	(47)	0.503
1. Desconocida			
2. Uropatía	50%	46.8%	
3. LES	41.7%	29.8%	
4. OTRAS Glomerulares	8.3%	8.5%	
5. OTRAS NO Glomerulares		8.5%	
		6.4%	

U de Mann-Whitney para una p significativa menor de 0.05

CMV: Citomegalovirus, LES Lupus Eritematoso Sistémico.

Al analizar la muestra y comparar los grupos por pacientes que presentaron algún tipo de rechazo y aquellos que no lo presentaron, podemos observar que la muestra se comporto de manera homogénea en la distribución por sexo, peso y causa de la enfermedad renal, presentando una distribución mayor en varones con rechazo al injerto con un 66.7% vs un 53.2% en aquellos sin rechazo, comparados con el sexo femenino donde predominó el número de pacientes sin rechazo con un 46.8%, vs un 33.3% contra aquellas que no presentaron ningún tipo de rechazo durante su primera año postrasplante, pudimos documentar que se presentó como la causa de enfermedad renal más frecuente en ambos grupos aquella de etiología desconocida con un 50% en aquellos pacientes con rechazo, seguidos de aquellos con uropatía en un 41.7% asociados a rechazo y 29.8% en aquellos sin rechazo, llamando la atención la asociación presentada en estos pacientes por lo que se deberá valorar analizar la posible asociación de infecciones del tracto urinario en dichos pacientes como posible causa asociada al rechazo agudo al injerto.

TABLA 3. Frecuencia de Rechazos en el tiempo y tipo de Rechazo Renal, en una cohorte de pacientes pediátricos receptores de donador cadavérico.

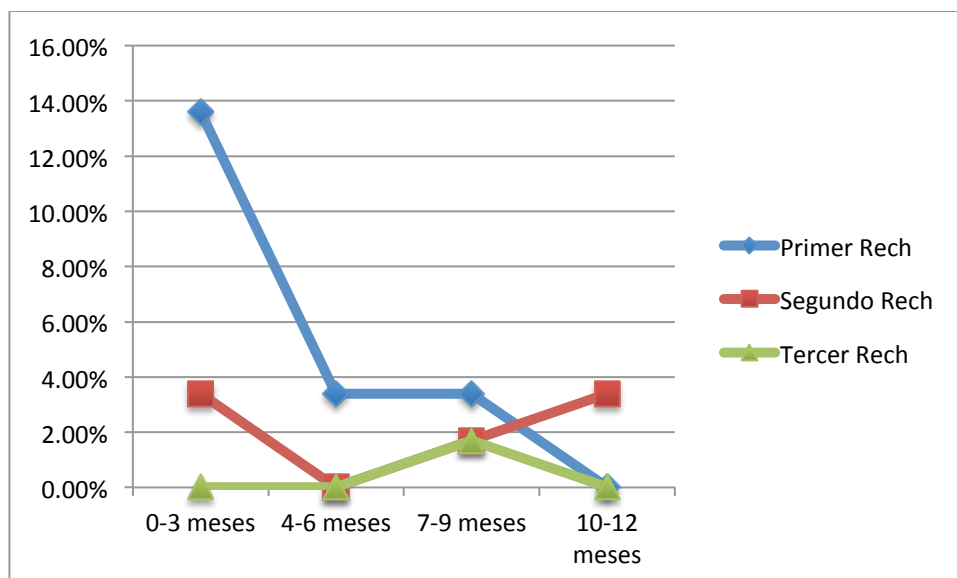
tiempo	% n=12	Primer Rechazo			% n=5	Segundo Rechazo			% n=1	Tercer Rechazo		
		TIPO %				TIPO %				TIPO %		
		C	H	M		C	H	M		C	H	M
0-3 meses	66.66	66.6	—	33.3	40	50	50	—	—	100	—	—
4-6 meses	16.66				—							
7-9 meses	16.66				20				100			
9-12 meses	—				40				—			

C: Rechazo Celular, H: Rechazo Humoral, M: Rechazo Mixto

De acuerdo a la Tabla 3, 12 de los pacientes (20.33%) de la muestra seleccionada, presentaron rechazo; de los cuales la mayor frecuencia fue registrada en el primer trimestre posterior al trasplante renal, siendo el tipo de rechazo más frecuente el rechazo celular, seguido del rechazo humoral y mixto. En el primer trimestre presentaron rechazo 8 pacientes de 12 lo cual representa el 66.6%. El rechazo más frecuente fue de tipo celular con 11 de los 18 eventos de rechazo registrado que representa el 61.11% de todos los eventos registrados.

En la siguiente Grafica (1) podemos observar como disminuye la frecuencia de rechazos hacia el 4to y 5to trimestre, estabilizándose para el resto del año.

Gráfica 1. Comportamiento de la Frecuencia de Rechazos a través del tiempo respecto a la muestra analizada n=59.



Se procedió además a comparar las características demográficas de los pacientes trasplantados de donador cadavérico (Tabla 4), dividiéndoles en 2 grupos, el primero con aquellos pacientes que presentaron algún tipo de rechazo y el segundo con aquellos que no presentaron rechazo encontrando lo siguiente:

TABLA 4. Evaluación de factores de riesgo para rechazo renal de donador cadavérico en una corte de pacientes pediátricos.

n=59	CON RECHAZO n=12 %	SIN RECHAZO n=47 %	p
CARACTERÍSTICAS EN EL RECEPTOR			
Hb < 11 g/dL	33.33	51	0.342
Hb > 11 g/dL	66.66	48.9	
Requerimiento de Terapia de Sust. Renal.			0.266
SI	16.6	6.38	
NO	83.3	93.61	
USG Renal del injerto.			0.409
Anormal	25	14.89	
Normal	75	85.10	
Uso de Aminas			1.0
SI	16.66	17.02	
NO	83.33	82.97	
Niveles de FK			

< 8 ng/mL	91.66	63.82	0.088
> 8 ng/mL	8.33	34.04	
* Terapia de Inducción			
Baxiliximab	91.66	93.61	0.812
Daclixumab	8.33	6.38	
* Terapia de Mantenimiento			
MMF/PDN/FK	91.6	95.74	
MMF/PDN/CICLOSPORINA	8.33	2.12	0.586
MMF/PDN/SIROLIMUS	0	2.12	
COMPLICACIONES			
Quirúrgicas			
SI	16.66	12.76	0.660
NO	83.33	87.23	
Obstructivas			
SI	8.33	0	0.203
NO	91.66	100	
Nefritis Tubulo-Intersticial			
SI	8.33	14.89	1.0
NO	91.66	85.10	
Necrosis Tubular Aguda			
SI	8.33	2.12	0.368
NO	91.66	97.87	
Infecciosas			
SI	50	31.91	0.315
NO	50	68.08	
CARÁCTERÍSTICAS DEL DONADOR			
ISQUEMIA TOTAL			
> 15 hrs	58.33	53.19	1.0
< 15 hrs	41.66	40.42	
EDAD			
> 60 años	8.33	2.12	0.386
< 60 años	91.66	97.87	
USO DE AMINAS			
SI	81.81	84.21	1.0
NO	18.18	94.73	
PRESENCIA DE SOBREPESO			
SI	44.4	26.47	0.417
NO	55.5	73.5	
* Diagnóstico de Muerte			
TCE	58.33	45.45	0.615
EVC	33.33	54.54	
IAM	8.33	0	

Prueba Exacta de Fisher * H de Kruskal Wallis

Como se puede observar, existen diferencias marcadas entre una población y otra, llamando la atención que del total de la muestra analizada el 16.6% de los pacientes con rechazo y el 6.38% de los pacientes sin rechazo inmediato al injerto necesitaron algún tipo de terapia dialítica en sus primeros días postrasplante, así como únicamente el 16.6% de los pacientes con rechazo y el 17% sin rechazo ameritaron uso de apoyo aminérgico en el periodo transquirúrgico, lo cual predispone de manera inmediata a una probable disfunción retardada del injerto y de manera secundaria a un posible rechazo agudo al injerto, cabe además mencionar que el 75% de los pacientes con rechazo al injerto y el 85.1% sin rechazo presentó ultrasonido del injerto sin alteraciones sugerentes de posible rechazo al injerto.

Al momento de realizar el estudio, nos dimos además a la tarea de averiguar cuáles fueron los factores de riesgo de rechazo en el donador para presencia de rechazo, de los cuales llama la atención, la presencia de Niveles de Tacrolimus en la primera semana postrasplante renal, de los cuales el 91.6% de los pacientes que presentaron rechazo tuvieron niveles séricos del fármaco, menores a 8 ng/ml en su primera semana postrasplante contra el 63.8% de los pacientes que presentaron niveles séricos < 8 ng/ml y que no presentaron ningún evento de rechazo, confirmándose que existe una fuerte asociación entre una inmunosupresión baja en el postrasplante contra el riesgo de desarrollo de rechazo al injerto.

Respecto a las complicaciones asociadas en el 1er año postrasplante, encontramos que las que se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes trasplantados con rechazo vs los que no lo tuvieron, el 50% de los pacientes que tuvieron algún tipo de rechazo tuvo asociación con un proceso infeccioso vs el 31.1% de los pacientes que tuvieron algún proceso infeccioso pero no cursaron con trasplante, por lo que se confirma lo ya comentado en la literatura de que existe una fuerte asociación entre los procesos infecciosos y el riesgo de presencia de rechazo predominantemente en las infecciones de tipo viral, como lo son las asociadas a CMV y virus BK.

En cuanto a las características del donador pudimos observar que la única asociación ligada en nuestra población fue la presencia de sobrepeso, la cual se presentó con mayor frecuencia en los pacientes con desarrollo de rechazo vs aquellos que no lo presentaron, con un 44.4% en los pacientes con rechazo vs un 26.47% en aquellos que no lo presentaron, por lo que consideramos que de ser mayor nuestra muestra analizada, pudiese haber confirmado de manera significativa la asociación entre un adecuado potencial donador contra aquellos que no lo son.

XI. DISCUSIÓN

Del grupo de trabajo analizado (59 pacientes) podemos encontrar que el 20.3% de ellos (**Tabla 3**) presentaron algún tipo de rechazo durante el primer año del postrasplante, de acuerdo con lo reportado en el último informe del NAPRTCS donde se observó una incidencia de alrededor del 16% para los pacientes pediátricos trasplantados del 2007 al 2010 (incidencia previa a 1990 de 69%). Una vez documentado el número de pacientes con algún tipo de rechazo, se procedió a analizar el tiempo y el tipo de presentación del rechazo, pudiendo encontrar que de los 12 pacientes con rechazo al injerto, el 66.6% presentó algún tipo de evento durante los primeros 3 meses postrasplante, y solo un 16.6% durante el segundo trimestre y un 16.6% durante el tercer trimestre postrasplante, lo cual de acuerdo a la clasificación de rechazo agudo mediado por anticuerpos los englobaría a la muestra más representativa en un rechazo de tipo temprano (< 3 meses postrasplante), lo cual nos traduce un mayor factor de riesgo para pérdida prematura del injerto.

Del total de la muestra que presento algún tipo de rechazo (TABLA 3) pudimos observar que de los 12 pacientes que presentaron un primer evento de rechazo el 66.6% lo presento durante el primer trimestre postrasplante, un 16.6% de los 4-6 meses y un 16.6% de los 7 a los 9 meses postrasplante, siendo el 66.6% de ellos de tipo celular y el 33.3% de tipo mixto, mientras que 5 pacientes del grupo total de pacientes con reporte de rechazo presentaron un segundo evento durante el año, un 40% de ellos de los 0 a los 3 meses, 20% de los 7 a los 9 meses y 40% de los 9 a los 12 meses postrasplante con una relación de 50% en rechazo celular y un 50% en rechazo humoral, mientras que solamente un paciente presentó un tercer evento de rechazo en el primer año postrasplante el cual se reportó de tipo celular.

En cuanto a las características del donador, el antecedente de donadores marginales o con más de 60 años con historia de sobrepeso, tuvo una mayor asociación al desarrollo de rechazo temprano y tardío al injerto, siendo además ésta un importante factor de riesgo de mortalidad cardiovascular independiente de los factores de riesgo ya conocidos, como lo citan Arroyo y colaboradores, que aunque existen comorbilidades que en algunos centros no se consideran contraindicaciones para donación de trasplante renal, se deberá evaluar de manera minuciosa al potencial donador a fin de evitar posibles complicaciones secundarias a largo plazo, teniendo en cuenta que como se menciona en la literatura, los donantes marginales, (>60 años, con hipertensión, diabéticos, con Cr >1.5 mg/dL o con ictus cerebral como causa de muerte) son aquellos que se han reportado como mayores factores de riesgo para la supervivencia del paciente y del injerto ,ya que hasta un 25-50% de los pacientes trasplantados presenta disfunción inicial del injerto con oliguria o anuria, sobre todo asociado a necrosis tubular aguda , la cual se considera como la principal complicación en pacientes de alto riesgo inmunológico y en los que reciben un injerto de donante añoso y sobre todo si el trasplante se ha recibido en condiciones de hipotensión o tiempo de isquemia prolongado.

XII. CONCLUSIONES

En nuestros tiempos, a pesar de los grandes avances científicos y tecnológicos han permitido que la incidencia de rechazo en el injerto haya disminuido en los últimos años permitiendo que la supervivencia del injerto pasara de 0% en la década de los 60' a un 89% en los pacientes trasplantados de donador cadavérico, lo cual se ha visto fuertemente asociado al desarrollo de nuevas terapias inmunosupresoras más efectivas y con menores costos y efectos adversos.

Actualmente han sido descritos diversos factores de riesgo que intervienen en la supervivencia del injerto que pueden estar presentes antes o después del trasplante, por lo que es importante considerar los criterios de selección para un candidato a donación de trasplante renal, teniendo en cuenta que existen comorbilidades que se consideran como contraindicaciones como la obesidad, hipertensión arterial, litiasis, uso de aminas a dosis altas preoperatorias, etc., las cuales se han visto relacionadas a una menor sobrevida del injerto.

Actualmente, la incidencia del rechazo agudo al injerto en nuestro Hospital, representa un 20% de los pacientes trasplantados durante el primer año postrasplante, lo cual se encuentra aún por encima de lo ya reportado en la literatura internacional (16% en pacientes pediátricos trasplantados de donador cadavérico), siendo un factor importante para una menor incidencia de rechazo agudo al injerto en los últimos años, la introducción de nuevas terapias inmunosupresoras, las cuales han permitido una mejor monitorización del fármaco, permitiendo realizar el ajuste temprano del fármaco y evitando que la terapia inmunosupresora subóptima se asocie con una mayor presencia de rechazo renal temprano.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Nankivell BJ, Alexander SI. *"Rejection of the kidney allograft"*, New England Journal of Medicine, 2010; 363:1451-62.
- 2.-Eid L., Tuchman S., Moudgil A., *"Late Acute Rejection: Incidence, risk factors, and effect on graft survival and function"*, Pediatric Transplantation. 2014; 18: 155-62.
- 3.-Sijpkens YWJJ, Doxiadis ILN, Mallat MHK, de Fijter JW, Bruijn JA, Class FHJ, Pait LC, *"Early versus late acute rejection episodes in renal trasplantation"*, Transplantation, 2003; 75: 204-8.
- 4.-Sun Q, Liu ZH, Ji S, Chen J, Tang Z, Zeng C, Zheng C, Li LS, *"Late and early C4d-positive acute rejection: "Different clinico-histopathological subentities in renal transplantation"*. Kidney Int. 2006, 70: 377-83.
- 5.-Arvizu-Hernández M., Morales-Buenrostro LE, Vilatoba-Chapa M., Mancilla-Urrea E, Uribe-Uribe N., Avila-Casado MC, de Leo C, Arvizu A, Gonzalez JL, Torres J., Gabilondo B., Correa Rotter R., Alberú J., *"Time of occurrence of kidney acute antibody mediated allograft rejection/acute celular rejection and cell senescence: Implications for function outcome"*, Transplant Proc., 2010; 42:2486-92.
- 6.-Walsh RC, Brailey P, Girnita A, Alloway RR, Shields ER, Wall GE, Sadaka BH, Cardi M., Tevar A., Govil A, Mogilishetty G., Roy-Chaudhury P., Woodle ES. *"Early and late acute antibody-mediated rejection differ immunologically and in response to proteasome inhibition"*, Transplantation. 2011; 91: 1218-26.
- 7.-Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A., *"The use of plasma creatinine concentrtrion for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents"* Pediatrics Clin N Am, 1987; 34: 571-90.
- 8.-Francesc Moreso, Marta Carrera, Montse Goma, Miguel Hueso, Joana Sellares, Jaume Martorell, Josep M. Gringó, and Daniel Serón,, *"Early subclinical rejection as a risk factor for late chronic humoral rejection"* Clinical and Translational Research, 93:1: January 15, 2012.
- 9.-Gaurav Gupta, Bassam G., Abu Jawdeh, Lorraine C. Racusen, Bhavna Bhasin, Lois J. Arend, Brandon Trollinger, Edward Kraus, Hamid Rabb, Andrea A. Zachary, Robert A Montgomery, and Nada Alachkar, *"Late Antibody-Mediated Rejection in Renal Allografts: Outcome after Convetical and Novel Therapies"* Clinical and Translational Research, 2014:97:12, 1240-1246.
- 10.-Christina Dörje, Karsten Midtvedt, Hallvard Holdaas, Christian Naper, Erick H. Strom, Ole Oyen Torbjorn, Leivestad, Tommy Aronsen, Trond Jenssen, Linda Flaa Johsensen, Jorn Petter Lindahl, Anders Hartmann, and Anna Varberg Reisaeter. *"Early versus late acute antibody-mediated rejection in renal transplant recipients"* Clinical and translational research, 2013; 96: 79-84.

11.-O Sun, Z-H Liu, S Ji, J Chen, Z Tang, C Zeng, C Zheng and LS Li, "Late and early C4d positive acute rejection: Different clínico-histopathological subentities in renal transplantation", *Kidney International*, 2006, 70:377-383.

12.-John R. Lee, Heejung Bang, Darshana Dadhania, Choli Hartono, Meredith J. Aull, Michael Satlin, Phyllis August, Manikkam Suthanthira and Thangamani Muthukumar, "*Independent Risk Factors for Urinary Tract Infection and for Subsequent Bacteremia or Acute Cellular Rejection: A single-Center Report of 1166 Kidney Allograft Recipients*", *Clinical and Translational Research*, 2013: 96:8.

13.-Carlos Arroyo, Fernando Gabilondo, "*Estudio del donador vivo para trasplante renal*", Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán, *Revista de Investigación Clínica*, Vol 57:2, abril 2005, 195-205.

14.-P. Martín, P. Errasti, "*Trasplante Renal*", *An. Sist. Sanit. Navar.* 2006;29:2, 79-92.

15.-M.Arvizu-Hernández, LE Morales-Buenrostro, M. Vilatoba-Chapa, E. Mancilla-Urrea, N. Uribe-Urbe, M.C. Avila-Casado, C. de Leo, A. Arvizu, J.L. Gonzalez, J.Torres, B.Gabilondo, R. Correa-Rotter and J. Alberú, "*Time of occurrence of kidney acute antibody-mediated allograft rejection/acute celular rejection and cell senescence: implications for function outcome*", *Transplantation proceedings*, 2010, 42:7; 2486-2492.

XIV. ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PROTOCOLO FUNCION RETARDADA DEL INJERTO CADAVERICO

Nombre: Registro:
Fecha de nacimiento: Edad al TR: Sexo:
Tiempo diálisis Tipo de Sustitución Renal:
Fecha de Trasplante renal Último tratamiento dialítico:
Grupo sanguíneo: CMV: Riesgo: VEB: VBK:
Creatinina inicial:
Enfermedades añadidas:
Prueba cruzada pretrasplante:

DATOS DEL DONADOR:

Edad: Sexo: Peso: IMC:
Causa de muerte:
Enfermedades añadidas:
Medicación vasopresora:
Reanimaciones cardiacas:
TA: Creatinina sérica: Diurésis 24 horas previas
Tipo de solución de preservación:
Donador multiorgánico
Tiempo de isquemia: Fría: Caliente:

TRANSOPERATORIO

Posición del Injerto: Extrapertoneal Intraperitoneal
Transfusiones: Sangre Plasma: Plaquetas:
Medicación: Albúmina: Manitol: Furosemida:
Otras:

Complicaciones: Hemorragias: Volumen calculado:
Hipertensión: Cifras: Manejo:
Choque:

Inicio de diuresis: Tiempo: Volumen: Anuria:

POSTRASPLANTE

Terapia de Inducción: Basiliximab dosis: Daclizumab
dosis:
Metilprednisolona: dosis: Micofenolato: dosis:
Inmunesupresión de mantenimiento: 1.- dosis:
2.- dosis:
3.- dosis:

FUNCION RETARDADA:

Creatinina a las 48 horas: Es menor al 50% de la creatina inicial?
Necesidad de diálisis: Tipo de diálisis:
Diuresis: Volumen urinario: 24 h 48h 72h Gasto Urinario:

