



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

División de Estudios de Posgrado

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

**Título: “Características clínicas, bioquímicas e inmunogenéticas de  
pacientes pediátricos con trasplante renal del 2010-2017 del hospital de  
pediatría”**

Tesis que se presenta para optar el grado de especialista en  
Nefrología Pediátrica

**PRESENTA:**

Residente Dra. Paloma Villegas Nicanor

Matrícula: 98295406

Médico Residente de Nefrología Pediátrica

Correo: paloma.vi89@gmail.com Teléfono: 8331039150

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:**

Dra. Santa Ramírez Godínez

Matrícula: 8470723

Médico Nefrólogo adscrito al servicio de Nefrología Pediátrica

Correo: santa.ramirez@imss.gob.mx Teléfono: 3331713613

Domicilio: Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia CP 44340

21 Octubre 2019, Guadalajara, Jalisco, México



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.

## 1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN.

### INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Santa Ramírez Godínez.

Servicio de Nefrología.

Unidad Médica de Alta Especialidad.

Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional de Occidente.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Guadalajara, Jalisco, México.

Dirección: Belisario Domínguez #735, colonia independencia.

Correo electrónico: santanefrol@yahoo.es

Teléfono 3668-3000 ext. 31720.

### TESISTA.

Dra Paloma Villegas Nicanor

Médico Residente.

Unidad Médica de Alta Especialidad.

Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional de Occidente.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Guadalajara, Jalisco, México.

Dirección: Belisario Dominguez #735, colonia independencia.

Correo electrónico: paloma.vi89@gmail.com

Teléfono: 3668-3000 ext. 31720

### INVESTIGADORES ASOCIADOS.

**Asesor Metodológico:** Dr. Juan Carlos Barrera de León.

Jefe de división de Educación en Salud.

Unidad Médica de Alta Especialidad.

Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional de Occidente  
Instituto Mexicano del Seguro Social.  
Guadalajara, Jalisco, México.  
Dirección: Belisario Domínguez #735, colonia independencia.  
Correo electrónico: jcbarrer@hotmail.com  
Teléfono 3668-3000 ext. 3172.

# INDICE

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN.....	2
2. RESUMEN.....	8
3. MARCO TEÓRICO.....	14
3.1 Enfermedad Renal Crónica.....	14
3.2 Trasplante Renal.....	22
4. ANTECEDENTES.....	36
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	37
6. JUSTIFICACIÓN.....	38
6.1 Magnitud.....	38
6.2 Trascendencia.....	39
6.3 Factibilidad.....	39
6.4 Vulnerabilidad.....	40
7. HIPÓTESIS.....	40
7.1 Hipótesis alterna.....	40
7.2 Hipótesis Nula.....	40
8. OBJETIVOS.....	40
8.1 Objetivo General.....	40
8.2 Objetivos Específicos.....	40
9. MATERIAL Y MÉTODOS.....	41
9.1 Diseño de Estudio.....	41
9.2 Universo de estudio.....	41
9.3 Lugar donde se realizará el estudio.....	42
9.4 Temporalidad.....	42
9.5 Tipo de muestreo.....	42
9.6 Tamaño de la muestra.....	42
9.7 Criterios de Selección.....	42
9.8 Variables del estudio.....	43
9.8.1 Variable dependiente.....	43
9.8.2 Variable independiente.....	43

9.8.3 Operacionalización de Variables .....	44
9.8.4 Desarrollo del estudio .....	50
9.8.5 Procesamiento de datos.....	51
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	51
11. ASPECTOS ÉTICOS.....	52
12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	55
13. RECURSOS.....	56
13.1.1 Humanos. ....	56
13.1.2 Materiales.....	56
13.1.3 Financiamiento.....	56
13.1.4 Factibilidad. ....	56
14. RESULTADOS.....	57
15. DISCUSION.....	62
16 CONCLUSIONES.....	63
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	65
18. ANEXOS.....	69
18.1 Hoja de recolección de datos. ....	69
18.2 Carta de dispensa .....	71
18.3 Dictamen de Aprobado.....	72

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

<b>ABREVIATURA</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
<b>CMNO</b>	Centro Médico Nacional de Occidente
<b>IMSS</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>UMAE</b>	Unidad Médica de Alta Especialidad
<b>HP</b>	Hospital de Pediatría
<b>ERC</b>	Enfermedad Renal Crónica
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>TFG</b>	Tasa de filtrado glomerular
<b>PMARP</b>	Por millón de personas relacionadas por la edad
<b>NAPRTCS</b>	Registro de ensayos renales pediátricos de América del Norte y Estudios de Colaboración
<b>CAKUT</b>	Anormalidades congénitas en el riñón y tracto urinario
<b>USRDS</b>	Sistema de Datos de Estados Unidos
<b>IECA</b>	Enzima de conversión de la angiotensina
<b>ARA II</b>	Antagonistas de receptores de angiotensina II
<b>PTH</b>	Hormona Paratiroidea
<b>FGF- 23</b>	Factor de Crecimiento Fibroblástico 23
<b>CKiD</b>	Chronic Kidney Disease in Children / Enfermedad Renal Crónica en niños

<b>SRAA</b>	Sistema Renina Angiotensina
<b>ICN</b>	Inhibidores de Calcineurina
<b>TRR</b>	Terapia de reemplazo renal
<b>FAV</b>	Fístula arteriovenosa
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial sistémica
<b>MHC</b>	Complejo mayor de histocompatibilidad
<b>HLA</b>	Antígeno Leucocitario Humano
<b>CPA</b>	Células presentadoras de antígenos
<b>TCR</b>	Receptor de células T
<b>IL – 2</b>	Interleucina 2
<b>UNOS</b>	Red Unida de Intercambio de Órganos
<b>MMF</b>	Ácido Micofenólico ó Micofenolato de Mofetilo
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>VEB</b>	Virus Epstein Barr
<b>USB</b>	Universal Serial Bus

## 2. RESUMEN

**Título:** Características clínicas, bioquímicas e inmunogenéticas de pacientes pediátricos con trasplante renal del 2010-2017 del Hospital de Pediatría.

**Antecedentes:** La enfermedad renal crónica (ERC) es definida por la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) como las anomalías en la estructura o función del riñón con una tasa de filtrado glomerular (TFG)  $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  por un período de más de 3 meses y que es irreversible.<sup>1,2</sup> Se dispone de una extensa investigación epidemiológica en la población adulta y en contraste, poco se sabe sobre la epidemiología de la ERC en la población pediátrica, sin embargo se reporta una incidencia de 1.5 a 3 por cada 1000 0000 de niños menores de 16 años de edad.<sup>3,4,5</sup> Una vez que el niño presenta una TFG menor de  $30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  es tiempo de empezar a preparar al paciente y su familia para una terapia de reemplazo renal (TRR).<sup>1</sup> Entre las opciones se encuentra la diálisis peritoneal, hemodiálisis y el trasplante renal. El trasplante renal se considera el tratamiento ideal en los niños, mejorando el desarrollo neurológico, psicológico, calidad y tiempo de vida en forma muy superior a los procedimientos dialíticos disponibles además de que es más barato mantener un órgano trasplantado que un método dialítico. El NAPRTCS 2014 al cierre de su estudio, reporta 12 189 trasplantes renales en 11 186 pacientes, El diagnóstico primario más común es el de riñones displásicos, hipoplásicos o aplásicos en un 15.8% y uropatía obstructiva en 15.3%, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la tercera causa en un 11.7% y continua siendo la etiología más común de ERC adquirida. En el 25% de los trasplantes primarios el paciente no había recibido ningún tipo de tratamiento sustitutivo, el 39% estuvo en diálisis peritoneal, 29% en hemodiálisis y el 6% recibió ambas terapias. Se observa una distribución poco balanceada en cuanto al sexo de paciente, predominando el sexo masculino en los grupos más jóvenes, debido a que presentaron mayores alteraciones estructurales y uropatías. El 49.5% de los trasplantes renales fueron de donador cadavérico, 39.% de donador vivo relacionado y 10.8% de donador vivo no relacionado.<sup>6</sup> **Justificación:** La enfermedad renal crónica tiene implicaciones

diferentes en los niños que en los adultos, afectando su desarrollo normal.<sup>7</sup> El tratamiento de elección en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica terminal es el trasplante renal ya que mejora tanto su crecimiento, desarrollo neurológico, cognoscitivo, psicológico, calidad y tiempo de vida en forma superior a los otros procedimientos. El Hospital de Pediatría de CMNO es el centro que más procedimientos de trasplante renal realiza a nivel Nacional, por lo que es necesario analizar la información de los pacientes trasplantados para conocer la evolución general y poder contribuir a mejoras en el proceso. No existe información publicada sobre la evolución de los pacientes en este sentido. Si bien la incidencia de la enfermedad renal terminal no está completamente determinada en nuestro país, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente la población derechohabiente se puede inferir que es de 8 a 10 nuevos casos por millón de habitantes por año, recibiendo alrededor de 150 a 180 niños cada año con ERC para reemplazo funcional.<sup>18</sup> A nivel internacional la prevalencia de la ERC es de 1.5 a 3 por cada 1000 000 de niños menores de 16 años de edad.<sup>5</sup> La información que sea obtenida servirá para sustentar mejoras en el procedimiento de trasplante renal en pacientes pediátricos y manejo del paciente, así como para el apoyo en la toma de decisiones basado en la evidencia. El presente proyecto de investigación tiene una factibilidad alta, debido a que el servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría del CMNO, es un centro de concentración que atiende a pacientes referidos de aproximadamente 7 estados de la República Mexicana, realizando el mayor número de procedimientos a nivel Nacional. Se cuenta además con el apoyo de profesores con experiencia en el área de investigación y nefrología. La vulnerabilidad del proyecto será que la información será sustraída de los expedientes clínicos, por lo tanto puede haber falta de datos para llevar a cabo correctamente la investigación. Por último, los pacientes pediátricos serán los más beneficiados, ya que a mayor información respecto a su patología y evolución más amplio es el panorama de manejo de los mismos, con mejores resultados, mejoría en pronóstico y sin intervenciones innecesarias. **Pregunta de investigación.** ¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas e inmunogenéticas de los pacientes pediátricos con

trasplante renal del periodo 2010-2017?. **Objetivo General.** Describir las características clínicas, bioquímicas e inmunogenéticas de los pacientes pediátricos receptores de trasplante renal en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del periodo 2010-2017. **Objetivos Específicos:** 1) Describir las características sociodemográficas de la población pediátrica postrasplantada renal del Hospital de Pediatría del CMNO. 2) Describir las características clínicas de la población pediátrica con trasplante renal del Hospital de Pediatría del CMNO. (etiología de la insuficiencia renal crónica, tipo de tratamiento sustitutivo renal, tiempo en terapia sustitutivo renal, tipo de trasplante, tiempo de trasplante, comorbilidades, tipo de inducción e inmunosupresión utilizada). 3) Describir complicaciones del trasplante renal de la población pediátrica postrasplantada en el Hospital de Pediatría del CMNO. (Infecciosas, Rechazo, Toxicidad, complicaciones quirúrgicas). 4) Describir las características inmunogenéticas (HLA, Prueba cruzada por linfocitotoxicidad y compatibilidad) de la población pediátrica postrasplantada renal del Hospital de Pediatría del CMNO. 5) Describir las características bioquímicas (BH, QS, EGO, PFH, cuantificación de proteínas de 24 horas, niveles de inmunosupresores, TFG Schwartz modificado) de la población pediátrica postrasplantada renal del Hospital de Pediatría del CMNO. 6) Describir las características clínicas, bioquímicas e inmunogénicas de los pacientes que son receptores de trasplante renal que continúan vigentes en esta unidad. **Hipótesis.** Por el diseño de la investigación no se requiere hipótesis. **Material y métodos.** Diseño del estudio: Estudio descriptivo retrospectivo. Lugar donde se realizará el estudio: El presente estudio se realizará en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en Guadalajara, Jalisco, México. Temporalidad: A partir de la aprobación del protocolo, se solicitarán en archivo expedientes de los pacientes trasplantados en el periodo del 2010- 2017. Universo de trabajo: Expedientes de pacientes pediátricos trasplantados renales del Hospital de Pediatría del CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco, México, durante el periodo del 2010 al 2017. Tamaño de la muestra: Ya que se realizará un censo, no se requerirá de cálculo de tamaño

muestral. Tipo de muestreo: Muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Criterios de Inclusión: 1) Expedientes de pacientes pediátricos receptores de trasplante renal tratados en el Hospital de Pediatría CMNO durante el período del 2010 al 2017. 2) Expedientes de pacientes que forman parte del protocolo pediátrico ampliado y que han sido receptores de trasplante renal en el Hospital de Pediatría CMNO durante el período del 2010 al 2017 3) Menores de 18 años. Criterios de Exclusión: Pacientes con expedientes incompletos. Variables dependientes: Infección, rechazo, toxicidad, complicaciones quirúrgicas, niveles de inmunosupresión, proteínas en orina de 24 horas, HLA, pruebas cruzadas por linfocitotoxicidad, compatibilidad. Variables independientes: Sexo, edad, estatura, procedencia, etiología, tipo de tratamiento sustitutivo renal, tiempo en terapia sustitutiva, tiempo de trasplante renal, tipo de trasplante, comorbilidades, tipo de inducción, tipo de inmunosupresión, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, linfocitos, urea, creatinina sérica, ácido úrico, glucosa, TGO, TGP, niveles séricos de potasio, fosforo, calcio, magnesio, colesterol, triglicéridos, ph, bicarbonato, examen general de orina, perfil TORCH, TFG de Schwartz modificada. Análisis estadístico: Para el análisis descriptivo se utilizarán frecuencias y proporciones para variables cualitativas; para las variables cuantitativas se utilizaran medidas de tendencia central y de dispersión; en caso de curva simétrica media y desviación estándar y en caso de distribución libre medianas y rangos (mínimo y máximo). Para el análisis inferencial para comparar los paciente que rechazaron vs los que no rechazaron se aplicarán las pruebas adecuadas. Para las características de distribución de variables cualitativas Chi cuadrada y para las variables cuantitativas de acuerdo al resultado de la prueba de Kolmogorov Smirnov, en caso de curva simétrica t de Student y en caso de curva libre U de Mann Whitney, se considerará como valor significativo una  $p < 0.05$ . La información se vaciará en una base de datos electrónica en EXCEL y se analizarán con el programa estadístico SPSS versión 23.0. Desarrollo del estudio: Una vez elaborado el protocolo de investigación con la hoja de recolección de datos, esté se someterá a evaluación y autorización por el Comité de Ética y Comité Local de Investigación en salud ( 1302) de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital

de Pediatría. Se acudirá al archivo clínico del Hospital de Pediatría en Guadalajara, Jalisco, México, donde previa autorización de personal correspondiente, se procederá a realizar revisión de expedientes para recabar información general del paciente. Una vez identificados los expedientes se realizará el llenado de una hoja de recolección de información correspondiente a variables sociodemográficas, clínicas y laboratoriales al año del trasplante y de aquellos pacientes que aún continúen vigentes en la unidad se tomarán del último año. La información obtenida se vaciará a una base de datos y se analizará estadísticamente con el programa SPSS versión 20. Se respetará la confidencialidad de datos del paciente, no dando a conocer el nombre del mismo. Los resultados se expresarán en forma de gráficas, tablas y mediante redacción. Se emitirán las conclusiones del estudio. **Consideraciones éticas.** La investigación se apegará a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud en su título primero, capítulo único, en sus artículos 1, 2 y 3. Este ordenamiento tiene por objeto proveer al cumplimiento de la Ley General de Salud en lo referente a la investigación para la salud en los sectores público, social y privado, siendo este de aplicación en todo el territorio nacional y sus disposiciones son de orden público e interés social. Se apegará a su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I en sus artículos 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22 y 24, ya que en esta investigación prevalecerá el criterio de respeto a su dignidad y protección de sus derechos y bienestar, ya que el grupo de trabajo corresponde a niños de 0 meses a 18 años, considerados de autonomía disminuida. Para la realización de esta investigación se tendrá que someter a revisión del protocolo y aprobación por parte de los comités de Ética en investigación y en caso de sobrevenir riesgo de lesiones podrá ser suspendida por el investigador principal, así como cuando el paciente lo solicite, y en caso de presentar algún daño relacionado a la investigación la institución ofrecerá atención médica gratuita. Se solicitará una dispensa del consentimiento informado ya que el protocolo se llevará a cabo a través de revisiones de expedientes clínicos obteniendo la información de manera anónima y con el compromiso del uso de dicha información solo para fines estadísticos, además de que por el número de

expedientes de pacientes a revisar sería muy difícil la localización de todos, otro inconveniente es que probablemente algunos hayan fallecido lo cual provocará en los familiares revivir el proceso de duelo. Se protegerá la privacidad del participante ya que será identificado con un número de folio, y en caso de aceptar la utilización de sus datos para estudios posteriores y publicación de manuscritos científicos no se identificará con su nombre o algún otro dato que puede identificarlo. El representante legal del participante podrá retirarse del estudio cuando lo desee, sin necesidad de dar a conocer el motivo, se le informará de los resultados. El estudio de investigación se apegará a las disposiciones del Capítulo III en sus artículos 34, 35, 36, 37, 38. Toda la información del estudio clínico será documentada y archivada y respaldada, guardándose en forma digital en una computadora a la cual solo tendrá acceso el investigador principal, documentos en físico que serán resguardados en un archivero bajo llave, de tal forma que permitirá los accesos solo del investigador principal protegiendo la identidad de los participantes. Se apegará cabalmente a los 13 principios básicos de las directivas de la buena práctica clínica de la conferencia internacional de armonización, basados en la Declaración de Helsinki. **Recursos:** Materiales: centro de documentación en salud, acceso a equipo de cómputo y acceso a base de datos para la descarga de artículos con información útil para la investigación, se utilizará equipo de cómputo personal, dispositivos *Universal Serial Bus (USB)*, impresoras, copias de hojas de recolección, lapiceros, lápices, hojas tamaño carta, borradores. Programas estadísticos para análisis de información. Humanos: Investigador Principal, Paloma Villegas Nicanor, Actividad Asignada: revisión bibliográfica y elaboración de protocolo. Investigador Responsable: Dra. Santa Ramírez, actividad asignada: Dirección de tesis, revisión bibliográfica y revisión de protocolo. Asesor metodológico: Dr. Juan Carlos Barrera de León. Financieros: proyecto de investigación no comercial. Recursos propios y de la institución. **Experiencia de grupo.** Se contará con la participación del investigador principal y cuerpo médico del servicio de nefrología pediátrica de la UMAE de pediatría del CMNO del IMSS, los cuales tienen amplia experiencia en el manejo de los pacientes pediátricos con trasplante renal, así como en la realización de estudios

de investigación, ya que se trata de un centro de referencia de tercer nivel en el cual se realiza el mayor número de trasplantes a nivel nacional.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Enfermedad Renal Crónica

La enfermedad renal crónica es definida por la KDIGO como las anomalías en la estructura o función del riñón (albuminuria, anomalías en el sedimento urinario, desequilibrios electrolíticos, anomalías histológicas o estructurales detectadas con pruebas de imagen e historia de trasplante renal) con una TFG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> por un periodo de más de 3 meses y que es irreversible.<sup>1,2</sup>

En pediatría la definición tiene las siguientes excepciones:

1. El criterio de la duración mayor de 3 meses no aplica para recién nacidos o lactantes menores de 3 meses de edad.<sup>1</sup>
2. En niños menores de 2 años de edad el criterio de TFG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> no aplica para ellos, e irá aumentando durante los primeros dos años. La ERC se diagnosticará cuando la TFG esté por debajo de los valores normales para su edad.<sup>1</sup>
3. Las alteraciones electrolíticas del paciente se definirán según los valores normales para la edad.<sup>1</sup>
4. La definición de albuminuria elevada debe referirse al valor normal para la edad; en menores de dos años será válida tanto la proteinuria como la albuminuria.<sup>1,2</sup>

En los pacientes mayores de 2 años la severidad de la enfermedad se clasifica en cinco categorías:<sup>1</sup>

G1	>90ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Normal o alto
G2	60 a 89ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Ligeramente disminuido
G3a	45 a 59ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30 a 44ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Moderada a severamente disminuido
G4	15 a 29ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Severamente disminuido
G5	<15ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Falla renal

### **3.1.1 Epidemiología**

La ERC es un problema de salud pública importante en todo el mundo, se dispone de una extensa investigación epidemiológica en la población adulta y en contraste, poco se sabe sobre la epidemiología de la ERC en la población pediátrica.<sup>3</sup> El número de niños reportados con ERC es subestimado debido a que los primeros estadios son asintomáticos e infradiagnosticados.<sup>4</sup>

Debido a que la información que se tiene se basa en los reportes de los centros de referencia, no está claro si esos reflejan los riesgos de la población. En un estudio sobre la epidemiología de la ERC realizado en varios países latinoamericanos (México, Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Uruguay y Venezuela) se mostró una amplia variación en la incidencia que osciló entre 2.8 a 15.8 casos nuevos por millón de personas relacionadas por la edad (pmarp).<sup>3</sup>

La prevalencia de la ERC es de 1.5 a 3 por cada 1000 000 de niños menores de 16 años de edad.<sup>5</sup> La incidencia de la ERC es mayor en el sexo masculino, y esto se debe a la mayor incidencia de anomalías congénitas en el riñón y tracto urinario (CAKUT).<sup>1,6</sup>

En el Registro de Ensayos Renales Pediátricos de América del Norte y Estudios de Colaboración (NAPRTCS) y el Registro de Diálisis y Trasplantes de Australia y Nueva Zelanda, se reportó un riesgo incrementado de ERC en las poblaciones étnicas.<sup>6</sup> En América del Norte el riesgo es de dos a tres veces más alto en niños afroamericanos que en los caucásicos.<sup>1,6</sup>

### **3.1.2 Etiología**

La etiología primaria de la ERC en los niños difiere significativamente de aquellas que lo son en los adultos.<sup>7</sup> La principal causa son las anomalías congénitas en el riñón y tracto urinario en un 49.1%, síndrome nefrótico corticorresistente en

10.4%, glomerulonefritis crónicas en 8.1%, ciliopatías renales en 5.3%; otras menos comunes son las microangiopatías trombóticas, nefrolitiasis o nefrocalcinosis, tumor de Wilms o enfermedades infecciosas.<sup>1,2,8</sup>

La distribución de las causas varía con la edad, siendo las estructurales más comunes en niños pequeños, mientras que las glomerulonefritis lo son en niños mayores de 12 años.<sup>2</sup> Según el Sistema de Datos de Estados Unidos (USRDS) que reporta la distribución de causas de la ERC en niños (0-21 años) del 2010 al 2014, aunque la enfermedad glomerular representa un porcentaje menor en la etiología de la ERC, en pacientes con estadio terminal tienen una mayor proporción de la causa subyacente, esto se debe a la rápida progresión de la patología comparada con aquellos que tiene una causa no glomerular como base.<sup>10</sup>

Aunque muchas etiologías de la ERC de inicio temprano no se consideraron como genéticas en origen, los estudios realizados a través de los años han llevado al descubrimiento de que se puede detectar una causa monogénica en aproximadamente 20% de los individuos con ERC de inicio temprano, definida como la que se manifiesta antes de los 25 años de edad. Las causas monogénicas pueden causar enfermedad en la ausencia de daños adicionales. El desarrollo de la enfermedad en individuos portadores de la mutación se conoce como “penetrancia completa” de la mutación. Las alteraciones genéticas se presentan en un número pequeño de los pacientes con ERC.<sup>8, 9, 11</sup>

### **3.1.3 Progresión**

La progresión de la ERC se ve influenciada por la severidad del daño renal inicial y el grado de pérdida de nefronas que limita la reserva renal. Un riesgo mayor de daño progresivo estructural ocurre cuando hay superpuesta una lesión renal aguda por infecciones, deshidratación, drogas o toxinas; otros factores que también influyen son la susceptibilidad del hospedero, la susceptibilidad genética,

la duración de la enfermedad antes del diagnóstico, el momento de la intervención terapéutica, hipertensión y proteinuria.<sup>12</sup>

La progresión de la ERC es en parte debida al mecanismo de la hipertensión intraglomerular y la hipertrofia glomerular: el incremento de la presión intraglomerular resulta en hipertensión arterial sistémica, que contribuye a incrementar la filtración en respuesta a las nefronas funcionales y el aumento en el tamaño de los glomérulos. A través del tiempo, el incremento de la ultrafiltración transglomerular y la presión, llevan a daño glomerular y fuga de proteínas resultando en inflamación y fibrosis.<sup>12</sup> La manifestación patológica final en la mayoría de las ERC es la fibrosis.<sup>11</sup>

El control de la presión arterial y la reducción temprana de la proteinuria en los niños con ERC, disminuye la velocidad de progresión de la enfermedad.<sup>13</sup>

En los neonatos la prematurez y la restricción del crecimiento son factores de riesgo para la ERC. Los periodos de rápido crecimiento provocan deterioro en la función renal debido a la mayor demanda de filtración en las nefronas restantes.<sup>14</sup>

#### **3.1.4 Cuadro Clínico**

La presentación clínica de la ERC depende de la severidad del daño renal y de la etiología, la cual se divide en:

1. Enfermedad no glomerular. Generalmente causa afección a nivel del espacio túbulo intersticial y comprende principalmente las CAKUT y las enfermedades renales quísticas. En aproximadamente el 60% de los niños la ERC se debe a anomalías congénitas. Los niños con ERC debida a estos trastornos tendrán signos sutiles de disfunción renal en las primeras etapas, además de la estructura renal anormal encontrada en las imágenes. En los pacientes que no son diagnosticados a temprana edad se podrá presentar de la siguiente manera:

- Poliuria; de manera temprana por las malformaciones en el riñón y el tracto urinario, desordenes asociados (nfronoptisis) y alteraciones tubulointersticiales que se asocian a una falta de concentración urinaria, la cual precede a una reducción significativa de la TFG.
- Elevación de la creatinina sérica según el grupo de edad.
- Pobre crecimiento.<sup>9</sup>

2. Enfermedad glomerular. Es la causa que más signos y síntomas presenta:

- La hematuria macroscópica con presencia de glóbulos rojos es indicativa de glomerulonefritis. La proteinuria es un biomarcador que se asocia a ERC y es un signo de enfermedad glomerular subyacente o disfunción tubular. La excreción incrementada persistente (>3 meses) de la proteína urinaria en un patrón no ortostático es indicativa de ERC.

- Edema.
- Elevación de la creatinina sérica.
- Elevación de la presión arterial, según las percentilas para sexo, edad y talla.
- Síntomas secundarios a enfermedades sistémicas que afectan la función renal.<sup>15</sup>

Los pacientes con estadios tempranos de ERC con una TFG mayor a 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> son generalmente asintomáticos. Conforme la función renal se deteriora, los pacientes se vuelven más sintomáticos, con signos de daño renal severo haciéndose visibles en los estadios G3a y G3b, y más universalmente presentes en G4 y G5. Los síntomas incluyen: anorexia, vómito, debilidad, fatiga. Las complicaciones atribuibles al estado urémico incluyen pericarditis, la déficit de la función neurocognitiva, enfermedad mineral ósea.<sup>13</sup>

### **3.1.5 Complicaciones de la Enfermedad Renal Crónica**

*1. Alteraciones electrolíticas* . En ERC secundaria a anomalías en los riñones o tracto urinario, se presenta hiperkalemia, hiponatremia y alteraciones en la concentración urinaria. Los pacientes con deterioro del 50% de la TFG normal pueden presentar acidosis metabólica, que posteriormente tendrá anion gap

aumentado, provocando degradación de las proteínas y la salida de calcio del hueso, jugando un papel principal en el crecimiento del niño con ERC. La hiperkalemia empeora si recibe IECAS o ARA II.<sup>5,13</sup>

2. *Enfermedad Mineral Ósea*. Se manifiesta por uno o cualquiera de los siguientes:

- Anormalidades en el metabolismo del fosforo, hormona paratiroidea (PTH), calcio o vitamina D.
- Anomalías en el recambio óseo, mineralización, volumen, crecimiento lineal o fuerza.
- Calcificación vascular o de tejidos blandos.

La osteodistrofia renal debería restringirse para describir la patología ósea asociada a la ERC. Su diagnóstico definitivo precisa de una biopsia en la que no sólo se valora el grado de remodelado óseo sino también la mineralización y el volumen.<sup>11,16</sup>

Se puede detectar en pacientes pediátricos con TFG en el estadio G2, que tienen disminución en el calcitriol sérico y una elevación de la PTH y el Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF 23). En el estudio de Enfermedad Renal Crónica en niños (CKiD) se reporta que los niveles de calcio, fosforo y PTH se mantienen en el rango normal en la ERC leve mientras que los niveles de FGF-23 se encuentran elevados.<sup>17</sup>

3. *Anemia*. Se debe a la disminución de la producción de la eritropoyetina en el riñón. En un estudio realizado se vio que la anemia inicia con una TFG menor de 43ml/min/1.73m<sup>2</sup> y es normocrómica normocítica; si se no se trata causa astenia, adinamia, debilidad, disminución de la atención, somnolencia. Los niveles normales de Hb según la edad se muestran en la tabla 1.<sup>2,11,18</sup>

<u>Edad</u>	<u>Nivel de Hemoglobina</u>
< 6 meses a 5 años	< 11g/dl
5 – 12 años	< 11.5 g/dl
12 – 15 años	< 12 g/dl

> 15 años	
Niños	< 13 g/dl
Niñas	< 12 g/dl

---

Tabla 1. Niveles de Hb

4. *Riesgo de enfermedad cardiovascular.* Los niños con ERC tienen mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis temprana y enfermedad cardiovascular prematura. Es la causa principal de mortalidad en los niños y adolescentes con ERC. Entre los factores de riesgo se encuentran: <sup>2,11,19</sup>

- Hipertensión. Debida a la expansión del volumen o activación del sistema renina angiotensina (SRAA) o a los medicamentos, como esteroides o inhibidores de calcineruina (ICN).
- Dislipidemia.
- Metabolismo anormal de la glucosa.
- Obesidad.

5. *Disfunción Endocrina.* En los pacientes pediátricos con ERC hay disfunción endocrina a la par que la función renal se va deteriorando:

- Tienen resistencia a la actividad de la hormona de crecimiento en su órgano diana, esto debido al incremento en los niveles de factor de crecimiento insulínico, siendo la causa principal de falta de crecimiento en los niños, identificándose también la acidosis metabólica, disminución de la ingesta calórica, enfermedad mineral ósea.
- La función tiroidea. Los pacientes desarrollan síndrome eutiroides enfermo.
- Las hormonas sexuales presentan alteraciones por lo que hay un retraso puberal en 2 tercios de los pacientes con ERC. <sup>2, 13, 20</sup>

### 3.1.6 Evaluación

La evaluación en niños con ERC inicia con una adecuada historia clínica y exploración física. Los estudios de gabinete se utilizan para determinar la etiología

y los laboratorios nos apoyan para determinar la severidad del daño renal y valorar si hay alteraciones agregadas.<sup>21</sup>

-*Ultrasonido*. Es la modalidad no invasiva más usada para valorar el tamaño y la estructura renal. Los riñones pequeños indican que hay una disminución de la masa renal debido a pobre crecimiento, CAKUT, pérdida de nefronas asociado a un desorden o daño sin identificar.

-*Creatinina sérica*. Es el parámetro más usado para estimar la TFG. La CKiD desarrollo una nueva fórmula basada en la creatinina medida por método enzimático con isotopos de espectrometría de masa. Esta fórmula deriva de 349 niños que participaron en el estudio:

$$\text{TFG: } 0.413 \times \text{Talla (centímetros)} / \text{Creatinina sérica (mg/dl)}$$

-*Alteraciones laboratoriales*. Generalmente no aparecen en los primeros estadios sino hasta que hay una disminución marcada de la TFG. No hay un estudio que sea característico de la ERC, sólo alteraciones que son comunes y que nos hacen sospechar de un daño renal: Electroólitos séricos calcio, fosforo, 25 OH hidroxivitamina D, PTH, citometría hemática, perfil de lípidos, EGO.

- *Biopsia Renal*. Las muestras de tejido obtenidas son evaluadas por microscopía de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Nos brinda información sobre la severidad del padecimiento.<sup>21</sup>

### **3.1.7 Tratamiento**

Una vez que el niño presenta una TFG menor de 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> es tiempo de empezar a preparar al paciente y su familia para una terapia de reemplazo renal (TRR).<sup>1</sup> Entre las opciones que se se encuentran la diálisis peritoneal, hemodiálisis y el trasplante renal. El NAPRTCS 2014 reporta que un cuarto de los pacientes recibieron un trasplante prediálisis, mientras que de los niños que tenían una terapia de reemplazo renal un 63% iniciaron con diálisis peritoneal y un 37% con hemodiálisis.<sup>6</sup>

En el USRD en el 2017 se reporto que en niños menores de 9 años la TRR más común fue la diálisis peritoneal mientras que en los niños mayores de 10 años fue

la hemodiálisis.<sup>10</sup> En los pacientes en los cuales el trasplante renal no es una opción debe de escogerse entre las siguientes modalidades:

*Hemodiálisis.* En los niños que inician hemodiálisis ocuparan un acceso vascular; dentro de las opciones son la colocación de un catéter venoso central que presenta mayor riesgo de complicaciones infecciosas, debe de reservarse en aquellos paciente pequeños en los que no es posible realizar una fístula o que serán trasplantados en menos de un año; o la realización de una fistula arteriovenosa (FAV), que se asocia a menos complicaciones, pero requiere tiempo para su maduración y poder utilizar de manera adecuada.<sup>22,23</sup>

*Diálisis peritoneal.* Se someten a un procedimiento quirúrgico para la colocación de un catéter, utilizando profilaxis antimicrobiana 60 minutos previos a la incisión.<sup>24, 25</sup>

### **3.2 Trasplante Renal**

Se considera el tratamiento ideal en los niños, mejorando el desarrollo neurológico, psicológico, calidad y tiempo de vida en forma muy superior a los procedimientos dialíticos disponibles, además de que es más barato mantener un órgano trasplantado que un método dialítico.<sup>26</sup>

Se enfatizan varios puntos como el déficit de talla, desajustes emocionales con alta dependencia del tratamiento sustitutivo, transgresiones dietarias con falta de cumplimiento de las prescripciones, siendo más común en los niños en hemodiálisis; las transgresiones los conduce a hospitalizaciones por hipervolemia, hipertensión arterial, edema agudo pulmonar e hiperkalemia, complicaciones que son responsables de la muerte del paciente.<sup>6,25</sup>

#### **3.2.1 Epidemiología.**

El NAPRTCS 2014 al cierre de su estudio, reporta 12 189 trasplantes renales en 11 186 pacientes. El porcentaje de donadores vivos disminuyó a un 41% en el 2013 en comparación al 64% reportado en el 2001. El diagnóstico primario más común es el de riñones displásicos, hipoplásicos o aplásicos en un 15.8% y

uropatía obstructiva en 15.3%, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la tercera causa en un 11.7% y continua siendo la etiología más común de ERC adquirida. En el 25% de los trasplantes primarios el paciente no había recibido ningún tipo de tratamiento sustitutivo, el 39% estuvo en diálisis peritoneal, 29% en hemodiálisis y el 6% recibió ambas terapias. Se observa una distribución poco balanceada en cuanto al sexo de paciente, predominando el sexo masculino en los grupos más jóvenes, debido a que presentaron mayores alteraciones estructurales y uropatías. El 49.5% de los trasplantes renales fueron de donador cadavérico, 39.% de donador vivo relacionado y 10.8% de donador vivo no relacionado.<sup>6</sup>

### **3.2.2 Inmunobiología**

En comparación con los adultos, los niños tienen una respuesta aloimmune caracterizada por una baja expresión del ligando coestimulador CD40L en las células T y menos precursores de células T específicas para antígenos, células T cooperadoras de tipo 2 (Th2), inmunidad con niveles periféricos más altos de Th2 y menores los niveles de las citoquinas de células T auxiliares de tipo 1 (Th1), la función efectora reducida de las células T y títulos más bajos de anticuerpos anti-HLA antes del trasplante. Los receptores más jóvenes tienen mejores resultados después del trasplante, tal vez sugiriendo que el sistema inmunitario más inmaduro proporciona una ventaja.<sup>27</sup> Actualmente la inmunología permite entender los procesos biológicos que llevan a la aceptación o rechazo del trasplante renal, desarrollando la compatibilidad entre donante y receptor y una terapia inmunosupresora que sea eficaz y con menos efectos secundarios.<sup>25</sup>

#### *Completo mayor de histocompatibilidad (MHC)*

Habilita al sistema inmunitario para reconocer y destruir agentes patógenos invasivos, inicia una respuesta inmunológica destructiva en contra del órgano trasplantado, esta representado por el Antígeno Leucocitario Humano (HLA) el cual esta codificado en el brazo corto del cromosoma 6p, hay dos clases de MHC o HLA, la clase I y II. <sup>25,28,29</sup>

-Clase I. Presente en todas las células nucleadas, se divide en 3 grupos: HLA A-B y C, compuestos por una cadena alfa y una cadena ligera no variable (B2 microglobulina). Presentar fragmentos peptídicos asociados a ellos para que otras células inmunes como los linfocitos T citotóxicos los reconozcan como propios o extraños, desencadenando una respuesta inmune de tolerancia o de destrucción. Los grupos A y B son los más relevantes para el trasplante de órganos.<sup>25,28, 29</sup>

-Clase II. Se encuentra en las células presentadoras de antígenos (CPA): linfocitos T, B, macrófagos, monocitos y células dendríticas foliculares. Su función es presentar fragmentos peptídicos a los linfocitos cooperadores para su reconocimiento como propios o extraños, en el segundo caso, los linfocitos T tras recibir señales coestimuladoras se activan, proliferan y magnifican la respuesta inmune. Existen tres subgrupos: HLA DR, HLA DQ y HLA DP; el mayor impacto de la compatibilidad proviene del antígeno DR y el orden de importancia en trasplante de riñón es DR>B>A.<sup>25, 28, 29</sup>

### *Antígenos no HLA*

El rechazo agudo y crónico del injerto puede ocurrir en trasplantes con HLA idénticos, indicando la presencia de respuesta inmune que responde a antígenos no HLA.<sup>25, 30</sup>

-Grupo sanguíneo ABO. En el trasplante renal es indispensable la compatibilidad de grupos sanguíneos del sistema ABO y su transgresión por lo general provoca rechazo hiperagudo del órgano. Las mismas reglas que aplican para las transfusiones sanguíneas se aplican para el trasplante de órganos. El factor Rhesus no es relevante para el trasplante de órganos.<sup>28</sup>

-Complejo menor de histocompatibilidad. Hoy en día no es posible ni práctico la tipificación de estos antígenos.<sup>28</sup>

### *Reconocimiento antigénico, receptor de linfocitos T y su activación.*

La función de los linfocitos T es reconocer antígenos extraños e iniciar una respuesta inmunológica adecuada para su destrucción, lo cual realizan a través de tres señales celulares.<sup>28</sup>

1. Los antígenos deben ser procesados por las CPA, que lo fagocitan y procesan expresándolo en asociación con el HLA; si es de clase I será reconocido por los linfocitos citotóxicos, y si es clase II será reconocido por los linfocitos cooperadores. El reconocimiento antigénico se lleva a cabo a través del receptor de células T (TCR) *primera señal*.<sup>25, 29</sup>

2. Las moléculas de adhesión o señales accesorias presentes en las CPA y en los linfocitos, estabilizan la unión del TCR al antígeno y son requeridas para la activación de los linfocitos T, *segunda señal*.<sup>25, 29</sup>

3. La señal recogida por el TCR cataliza la síntesis de dos potentes segundos mensajeros, que son el diacilglicerol y el 1,4,5 trifosfatos, el primero estimula la proteincinasa C y el segundo produce un rápido y significativo incremento del calcio intracelular, por lo que las proteínas de activación celular se unen a la región intensificadora de transcripción del gen de la interleucina 2 (IL- 2), traduciendo una mayor síntesis de la citocina amplificadora de la respuesta inmune al unirse a su receptor específico ocasionando proliferación celular y expansión clonal, *tercera señal*.<sup>25, 29</sup>

### **3.2.3 Pruebas de compatibilidad**

*Pruebas Cruzadas.* Consiste en el análisis de la sensibilización humoral específica del receptor contra el donante. Es obligatoria antes del trasplante, ya que ha logrado reducir la frecuencia de rechazo hiperagudo hasta valores mínimos.

-Prueba Cruzada clásica por citotoxicidad. Incuba suero del receptor con linfocitos del donante; si se produce la lisis celular se interpreta que existen anticuerpos en el suero del receptor específicos contra el donante y riesgo elevado de rechazo hiperagudo, considerándose una contraindicación absoluta para la realización del trasplante.<sup>29</sup>

-Detección de anticuerpos circulantes. Los pacientes en lista de espera deben de tener un estudio periódico para detectar la existencia, isotipo y evolución de los

títulos de anticuerpos HLA. La aparición de anticuerpos anti- HLA es consecuencia de transfusiones sanguíneas o trasplantes previos fracasados. Cuando el suero del receptor reacciona contra más del 50-75% de los linfocitos se considera al paciente hiperinmunizado, teniendo menos posibilidades de trasplantarse, menor supervivencia del injerto y del paciente.<sup>29</sup>

### **3.2.4 Trasplante preventivo**

Los niños frecuentemente son trasplantados de manera preventiva como primer modo de tratamiento en la ERC en estadio terminal, debido a que muchos padres quieren evitar la diálisis cuando hay un donador disponible. Este procedimiento comúnmente involucra a un donador vivo relacionado, aunque también pueden enlistarse para recibir donación cadavérica.<sup>31</sup>

En el registro del NAPRTCS el porcentaje de trasplantes preventivos en niños es de aproximadamente 25%, difiriendo significativamente el porcentaje entre aquellos con injerto de donador vivo (34%) y donador cadavérico (14%). Se mostró mejor supervivencia de los aloinjertos y pacientes con trasplantes preventivos primarios.<sup>6, 32</sup> Sin embargo, en otros estudios se ha reportado que la supervivencia del injerto y del paciente, así como la incidencia de los rechazos es similar tanto en paciente con trasplante preventivo contra aquellos que fueron trasplantados posterior a iniciar diálisis.<sup>33</sup>

Hay algunas circunstancias donde el trasplante preventivo no puede realizarse o no se recomienda:

- Cuando se requiere de nefrectomía pretrasplante (hipertensión renovascular maligna, pielonefritis crónica, síndrome nefrótico que se asocia con alteraciones por la hipercoagulabilidad).
- ERC de origen autoinmune con persistencia de títulos elevados de anticuerpos.
- Infecciones activas.
- Enfermedad renal subyacente activa y se asocia con una enfermedad rápidamente progresiva.

- Cuando el paciente o los cuidadores no tienen la atención requerida con el receptor del trasplante renal, como se muestra cuando no hay adhesión a su enfermedad renal crónica.<sup>32</sup>

### **3.2.5 Contraindicaciones**

- Neoplasias extrarrenales incontroladas.
- Sepsis sistémica.
- Falla orgánica múltiple severa e irreversible, no corregible mediante trasplante de órganos.
- Disfunción cardíaca o pulmonar severa en un paciente que no es candidato a múltiples trasplantes.
- Niveles elevados de anticuerpos circulantes anti membrana basal.

Previamente la incompatibilidad ABO y la presencia de anticuerpos citotóxicos contra los linfocitos del donador eran contraindicaciones, pero debido a los avances científicos en los protocolos de desensibilización se han podido llevar a cabo trasplantes renales en estos pacientes.<sup>34</sup>

Los pacientes con VIH anteriormente no eran candidatos para recibir trasplante renal, sin embargo, la mejoría en su pronóstico a largo plazo han llevado a los programas a reevaluar sus políticas de exclusión de este grupo de población. Los pacientes con hepatitis B o C no deben excluirse a menos de que tengan enfermedad hepática activa.<sup>35</sup>

### **3.2.6 Elección del Donador**

Los resultados en trasplantes renales provenientes de un donador vivo son superiores a los de donador cadavérico. Un análisis multivariado de la Red Unida de Intercambio de Órganos (UNOS) mostró que aún en receptores de riñones provenientes de donantes mayores vivos tienen una ventaja importante a largo plazo de la supervivencia del aloinjerto, sobre aquellos que recibieron un riñón de un donante joven fallecido.<sup>36</sup>

Las ventajas de contar con un donador vivo incluyen:

- La incidencia de retardo en el funcionamiento del injerto es baja.
- La supervivencia a largo plazo del injerto es mayor.
- La diálisis se puede evitar o puede ser reducida, porque el tiempo de trasplante se decide por adelantado, evitando así las complicaciones asociadas.<sup>37</sup>

### **3.2.7 Evaluación pretrasplante.**

Previo al trasplante el receptor debe someterse a evaluación y preparación para reducir las complicaciones e incrementar su supervivencia y la del injerto.

- *Detección de anticuerpos HLA contra el donador.* La presencia de los anticuerpos preformados anti- HLA se asocian con rechazo y pérdida del injerto renal.<sup>34</sup>
- *Corrección de anomalías en el tracto urinario.* El tracto urinario inferior debe evaluarse con un uretrocistograma para detectar anomalías que deben ser corregidas previas al trasplante.<sup>9, 38</sup>
- *Detección y tratamiento de infecciones previo al trasplante.* El tracto urinario, la piel, los dientes y los senos paranasales deben ser cuidadosamente evaluados en búsqueda de signos de infección.<sup>25</sup>
- *Completar las inmunizaciones.* Incluyendo la vacuna de varicela al menos dos meses previos al trasplante.
- *Revisar si la nefrectomía beneficiará a largo plazo,* sobretodo en infecciones de vías urinarias intratables, alto grado de reflujo vesicoureteral, hipertensión severa refractaria, poliuria, nefrosis persistente, en pacientes con síndrome de Drash .<sup>25</sup>

### **3.2.8 Inmunosupresión**

El trasplante de un órgano entre dos personas genéticamente no idénticas trae como resultado el rechazo agudo del injerto. La administración de fármacos inmunosupresores tiene como objetivo el evitar esto.<sup>25</sup>

Los fármacos se clasifican según su mecanismo de acción en :

### 1. *Inhibidores de la calcineurina*

*Ciclosporina A*. Endecapéptido cíclico de origen fúngico. Se une a nivel intracelular a la ciclofilina, inhibiendo la acción de la calcineurina, lo que inhibe la transcripción genética para la síntesis de la IL-2.<sup>39</sup>

La dosis inicial recomendada en niños es de 10-14mg/kg/día dividida en 2 tomas vía oral. Se vigilan las concentraciones en la sangre, recomendando se mantengan los primeros tres meses entre 200 y 350ng/ml, después de los 3 meses entre 150 y 200ng/ml.<sup>25</sup>

Produce disminución del flujo plasmático renal, lo que se correlaciona con efectos secundarios como nefrotoxicidad, hipertensión arterial e hiperpotasemia. Otros efectos son: náuseas, anorexia, cólicos y diarrea, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperlipidemia, hipomagnesemia. Los efectos mucocutáneos más frecuentes son hirsutismo, hiperplasia gingival y acné y menos frecuentes como cefalea, temblores e hiperestesia. Puede inducir síndrome hemolítico urémico y diabetes mellitus postrasplante.<sup>25, 39, 40.</sup>

*Tacrolimus (FK 506)*. Bloquea la síntesis de la IL-2 por un mecanismo similar al de la ciclosporina A, a nivel intracelular se une con su receptor específico, se asocia al complejo de calcineurina/ calmodulina para evitar la señal que incrementa el flujo de calcio a los linfocitos. Reduce la actividad de los factores de transcripción que promueven la activación de genes de citocinas, actúa como un potente supresor de linfocitos B. <sup>25, 39</sup>

La dosis inicial de tacrolimus recomendada varía de 0.1 a 0.3mg/kg/día vía oral, dividida en dos dosis diarias. Los niveles recomendados en el primer mes postrasplante son entre 10 y 15 ng/ml, hasta el tercer mes 10 a 12 ng/ml, del cuarto al sexto mes entre 8 y 10ng/ml, del 7mo al 12 mes entre 6 y 10ng/ml, y a partir del año niveles entre 6 y 8 ng/ml. <sup>39</sup>

Los estudios afirman que la supervivencia del injerto es 3-5% mayor y la incidencia de rechazo agudo es un 10% menor. En comparación con la ciclosporina, causa menos hiperlipidemia, hipertensión y problemas cosméticos pero causa más diabetes postrasplante. Se sospecha que el paciente que consume tacrolimus

tiene más riesgo de presentar nefropatía por poliomavirus BK que aquellos que reciben ciclosporina, especialmente cuando se usa con el ácido micofenólico (MMF), aunque la función renal se conserva mejor con su uso. Dentro de sus efectos también se describe la nefrotoxicidad, disminución aguda reversible de la TFG, enfermedad microvascular aguda, hiperpotasemia, hipomagnesemia, acidosis hiperclorémica, hiperuricemia.<sup>39, 41</sup>

Los fármacos que disminuyen la concentración del inhibidor de calcineurina por inducción de la actividad de P450: son la Rifampicina, barbitúricos. Los fármacos que aumentan la concentración del inhibidor de calcineurina por inhibición de P450 son el verapamil, diltiazem, amlodipino, ketoconazol, fluconazol, eritromicina, ranitidina, omeprazol.<sup>42</sup>

## 2. *mTor*

*Sirolimus (Rapamicina)*. Es un antibiótico macrólido aislado. A nivel intracelular se une a FKB-12 y bloquea la transmisión de señales traducidas del receptor de IL-2 y de otros factores de crecimiento al núcleo, suprimiendo el rechazo al injerto. Bloquea también la señal coestimuladora de CD 28, establece una fuerte sinergia con la ciclosporina y evidencia antagonismo contra FK 506, ya que compiten por el mismo receptor.<sup>25, 40</sup>

Sus efectos adversos: náuseas, mareo, leucopenia, trombocitopenia e hiperlipidemia, es tubulotóxico y produce hipokalemia, hipomagnesemia, proteinuria o síndrome nefrítico.<sup>25, 40, 41</sup>

## 3. *Inhibidores de la síntesis de ADN y/o ARN.*

*Micofenolato de Mofetilo (MMF)*. Inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa y la guanilato sintetasa, inhibe la síntesis de novo de las purinas, inhibe la proliferación de linfocitos T y B en respuesta a la estimulación aloespecífica.<sup>39,40</sup>

La dosis de micofenolato en los niños se calcula en 1200mgm2día. Sus efectos secundarios son dolor abdominal, diarrea, leucopenia, trombocitopenia y aumenta la incidencia de infección por citomegalovirus.<sup>41, 42</sup>

*Azatioprina*. Es un antimetabolito, un derivado imidazol de la 6 mercaptopurina. Con la introducción del MMF se ha disminuido mucho su uso. Es un análogo de las purinas que se incorpora al ADN celular, donde inhibe la síntesis de

nucleótidos de purinas e interfiere con la síntesis y el metabolismo del ARN, inhibe la replicación génica y la consiguiente activación de la célula T. <sup>40, 42</sup>

Cuando se utiliza como tratamiento adyuvante con un inhibidor de calcineurina la dosis es de 1-2 mg/kg/día. <sup>41</sup>

Los efectos secundarios más importantes son a nivel hematológico, puede además producir hepatitis y colestasis. <sup>40, 42.</sup>

#### *4. Esteroides.*

Tienen una acción específica inhibiendo las células dendríticas y la transcripción de los genes de citoquinas y todos los estadios de activación de las células T. <sup>40</sup>

Existen diferentes esquemas de administración de esteroides, pero todos coinciden en el inicio de Metilprednisolona a dosis de 1gr intravenoso en bolo en el día 0 al 3 efectuado el trasplante, finalmente se continua con una dosis de prednisona vía oral 1-2mg/Kg/Día con reducción de 5mg cada 4to día hasta alcanzar una dosis diaria de 10 a 15mg/día la cual se mantiene hasta el año pudiendo reducirse hasta 7.5mg y 5mg cada 24 hrs. <sup>41</sup>

Los efectos secundarios más evidentes son los cambios cosméticos, alteración en el crecimiento, osteonecrosis, osteoporosis, cataratas, hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa y alteraciones psicológicas. <sup>42</sup>

#### *5. Agentes inmunosupresores biológicos.*

*Timoglobulina.* Es una inmunoglobulina policlonal purificada usada para la prevención y tratamiento del rechazo agudo en pacientes postrasplantados.

El agotamiento de las células T constituye el mecanismo principal, aunque otros como la modulación de los antígenos de la superficie celular, emergen como posibles efectores principales en el medio inmunológico. Induce el agotamiento de los linfocitos en la sangre periférica por la lisis celular dependiente del complemento, sin embargo un porcentaje significativo del agotamiento de linfocitos puede ser la citotoxicidad mediada por anticuerpos y la muerte celular inducida por activación. Se ha demostrado que una concentración más baja de timoglobulina en el rango de 0.1 a 1 µg / ml induce la lisis de células T preactivadas; a una concentración más alta (10–100µg / ml) desencadena la expresión de CD178 (CD95-L) mediante el reposo de las células T y la apoptosis

de las células T preactivadas a través de vías que involucran principalmente las interacciones Fas / Fas-L. El agotamiento de los linfocitos se produce rápidamente después de la administración intravenosa y la recuperación de los recuentos de células T periféricas ocurre gradualmente después del cese del tratamiento con timoglobulina. Alrededor del 40% de los pacientes tratados con timoglobulina (media de 6 dosis a 1,5 mg / kg / día) recuperan más del 50% del recuento inicial de linfocitos a los 3 meses.<sup>42, 43</sup>

Dentro de los efectos secundarios tenemos anafilaxia, fiebre, disnea, náusea, vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, malestar general, rash o cefalea que ceden deteniendo la infusión y administrando epinefrina. Las complicaciones infecciosas incluyen la causada por citomegalovirus, sepsis, candidiasis, herpes simple, infecciones de vías urinarias, las cuales se presentan cuando la dosis total de timoglobulina es mayor a 7mgKg.<sup>43</sup>

*Basiliximab.* Es un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón-humano dirigido contra la cadena alfa del receptor de interleucina-2 (IL-2) en los linfocitos T activados. En los ensayos de fase III se demostró que reduce la cantidad y la gravedad de los episodios de rechazo agudo en el primer año después del trasplante renal en adultos y niños, con una relación costo-beneficio razonable. El fármaco no aumenta la incidencia de infecciones oportunistas o neoplasias malignas por encima del inicio en pacientes tratados con inmunosupresión basada en ICN convencional. En el campo del trasplante renal, el basiliximab no aumenta la supervivencia del riñón o del paciente, a pesar de la reducción en el número de episodios de rechazo. Puede reducir la incidencia de retraso en la función del injerto. En comparación con los anticuerpos que agotan los linfocitos, el basiliximab parece tener la misma eficacia en pacientes con riesgo inmunológico estándar. Recientemente, los anticuerpos monoclonales del receptor IL-2 se han utilizado con el objetivo de reducir o eliminar los elementos más tóxicos del protocolo de inmunosupresión estándar. Varios ensayos han incorporado basiliximab en protocolos diseñados para evitar o retirar rápidamente los corticosteroides, así como protocolos que sustituyen a los inhibidores del objetivo de rapamicina (TOR) por inhibidores de la calcineurina.<sup>44</sup>

### 3.2.9 Complicaciones

*Rechazo.* Se debe a una respuesta inmunológica destructiva iniciada con la activación de los linfocitos T del receptor y todos los eventos intracelulares.<sup>25</sup>

-Rechazo hiperagudo. Se presenta cuando hay incompatibilidad con el grupo ABO, en pacientes altamente sensibilizados que tiene anticuerpos y citotóxicos contra antígenos HLA clases I y II, mediado por anticuerpos y se presenta de inmediato durante la cirugía en el momento del despinzamiento de los vasos y el reinicio de la circulación sanguínea al injerto.<sup>45</sup> El riñón se edematiza, se vuelve flácido, violáceo e incluso hemorrágico.<sup>25, 46</sup>

-Rechazo agudo acelerado. Se presenta en la primera semana entre los 4-7 días. Mediado por anticuerpos citotóxicos no detectados en la prueba cruzada estándar. El paciente cursa con fiebre, disminución del volumen urinario, hipertensión arterial, edema, aumento de peso, aumento de volumen con dolor en el injerto, proteinuria y azoados.<sup>45, 46</sup>

-Rechazo agudo. Es más común en los primeros 6 meses de trasplante. Inicialmente hay dolor en el sitio del injerto, con aparición o incremento de proteinuria. Debe de distinguirse de infecciones virales principalmente las causadas por citomegalovirus, infección de vías urinarias, obstrucción urinaria o presencia de urinoma.<sup>25, 45, 46</sup>

El tratamiento en los pacientes con rechazo agudo es con bolos de corticoides por vía oral o intravenosa.<sup>25</sup>

-Rechazo crónico. Deterioro paulatino y progresivo, que se acompaña de proteinuria progresiva e hipertensión arterial. Los mecanismos participantes son inmunológicos y no inmunológicos (isquemia, hiperfiltración e hipertensión).<sup>25, 46.</sup>

#### *Infecciones.*

- Infecciones de vías urinarias. Ocurren en un 15-33% después del trasplante renal. Los cuadros que se acompañan de alzas térmicas tienden a ocasionar disfunción del injerto renal, ameritando manejo antibiótico parenteral.<sup>47</sup>

- Infecciones virales.

Citomegalovirus: es la infección oportunista más importante en pacientes receptores de trasplante renal, asociándose a un riesgo alto de rechazo del injerto. La infección puede ser adquirida del riñón trasplantado o por reactivación de la enfermedad latente. La profilaxis se asocia a mejor supervivencia del injerto renal.<sup>47</sup>

Poliomavirus BK: la nefropatía causa disfunción del injerto renal en 1-10% en la población adulta con dosis elevadas de inmunosupresores. Afecta del 5-15% de los pacientes pediátricos receptores de trasplante renal, provocando en un 2-8% nefropatía.<sup>47</sup>

Herpes virus 6: ocurre en 20% de la población con trasplante de órganos sólidos, desarrollando fiebres, rash, neumonía, supresión de la médula ósea y rechazo.<sup>47</sup>

Los pacientes pediátricos que no están inmunizados contra la varicela tienen un riesgo elevado de desarrollar complicaciones. Se recomienda que sean vacunados previo al trasplante renal.<sup>47</sup>

Virus Epstein Barr (VEB): se asocia a una morbilidad importante en pacientes receptores, incluyendo padecimientos linfoproliferativos. Los pacientes seronegativos al momento del trasplante tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones por VEB.<sup>47</sup>

*Nefropatía crónica del injerto.* Es la principal causa de pérdida del injerto en paciente con trasplante renal.<sup>46</sup>

*Cáncer.* El riesgo de desarrollar cáncer incrementa con la edad al trasplante. La incidencia de padecimientos malignos en los niños fue de 5% después de un seguimiento de 13 años, el cual se vio incrementado por el uso de nuevos inmunosupresores.<sup>47</sup>

*Hipertensión.* Es común después del trasplante, con una incidencia de 46%, 40% y 66% en pediátricos de 1, 5 y 10 años de edad. Tiene una etiología multifactorial y es un factor negativo para la supervivencia del paciente y del injerto.<sup>47</sup>

### **3.2.10 Causas de muerte después del trasplante**

Las causas principales de defunción después de un trasplante renal son la afección cardiovascular 30-36%, infecciones 24-56% y malignidad 11-20%,

siendo de éstas la primera la más común en varios centros, por lo que la prevención de su desarrollo tiene como objetivos controlar la hipertensión, anemia, hiperlipidemia, control del peso y un estilo de vida sano. Las infecciones por oportunistas se hacen más frecuentes debido a las altas dosis de inmunosupresores usados. La presencia de malignidad aumenta hasta 10 veces de lo esperado para la edad, el cáncer de piel es lo más común en 60% pero no se asocia a mortalidad, el linfoma no Hodgkin es el cáncer que más se asocia a defunción, sin embargo la mayoría de los paciente no lo desarrollan hasta que son referidos a la unidad de adultos.<sup>47</sup>

### 3.2.11 Recurrencia de la enfermedad

Las enfermedades que recurren después de un trasplante renal son la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, membranoproliferativa y el síndrome hemolítico urémico, la oxalosis continua con los depósitos en el órgano trasplantado si no hay trasplante hepático simultaneo. El síndrome nefrótico puede recurrir si el paciente tiene síndrome nefrótico congénito y anti membrana basal.<sup>48</sup>

Enfermedad	Recurrencia	Pérdida del injerto
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	14-50%	40-60%
Síndrome hemolítico urémico atípico	20-80%	10-83%
Síndrome hemolítico urémico típico	0-1%	0-1%
Membranoproliferativa tipo 1	30-77%	17-50%
Membranoproliferativa tipo 2	66-100%	25-61%
Hiperoxaluria tipo 1	90-100%	80-100%
Nefritis por púrpura de Henoch Schönlein	31-100%	8-22%

Tabla 2. Recurrencia de las enfermedades primarias tras el primer trasplante

## 4. ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica tiene implicaciones diferentes en los niños que en los adultos, ya que afecta directamente el desarrollo normal. Destaca también las diferencias en la etiología de la enfermedad renal terminal, la actividad del sistema inmune, la biodisponibilidad y toxicidad de medicamentos, la disponibilidad y tamaño de los órganos, los retos técnicos y el tipo de complicaciones que se presentan posterior al trasplante. En los niños con enfermedad renal crónica hay 3 opciones a considerar: diálisis peritoneal, hemodiálisis y el que es considerado el tratamiento ideal en los niños, mejorando su calidad de vida en diversos ámbitos. Recientemente ha habido un interés por el trasplante prediálisis, ya que evita la incomodidad del método dialítico y los resultados a largo plazo son mejores.<sup>1,26</sup>

A nivel internacional existe el registro de NAPRTCS que a su cierre en el 2014 reportó 12 189 trasplantes renales en 11 186 pacientes. El porcentaje de donadores fue de 41% en el 2013. El diagnóstico primario más común es el de riñones displásicos, hipoplásicos o aplásicos en un 15.8% y uropatía obstructiva en 15.3%, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la tercera causa en un 11.7% y continua siendo la etiología más común de ERC adquirida. En el 25% de los trasplantes primarios el paciente no había recibido ningún tipo de tratamiento sustitutivo, el 39% estuvo en diálisis peritoneal, 29% en hemodiálisis y el 6% recibió ambas terapias. Se observa una distribución poco balanceada en cuanto al sexo de paciente, predominando el sexo masculino en los grupos más jóvenes, debido a que presentaron mayores alteraciones estructurales y uropatías. El 49.5% de los trasplantes renales fueron de donador cadavérico, 39.% de donador vivo relacionado y 10.8% de donador vivo no relacionado.<sup>6</sup>

A pesar de que este hospital es un centro de referencia y el que mayor número de trasplantes realiza no se cuenta con un estudio en el cual se reúnan las características de los pacientes pediátricos con trasplante renal.

## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad renal crónica (ERC) es definida por la KDIGO como anomalías en la estructura o función del riñón (albuminuria, anomalías en el sedimento urinario, desequilibrios electrolíticos, anomalías histológicas o estructurales detectadas con pruebas de imagen e historia de trasplante renal) con una tasa de filtrado glomerular (TFG)  $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  por un periodo de más de 3 meses.<sup>1</sup>

Tiene implicaciones diferentes en los niños que en los adultos, afectando el desarrollo normal.<sup>7</sup>

La terapia de reemplazo renal ya sea diálisis o hemodiálisis, está indicada cuando el paciente tiene complicaciones por la uremia incluyendo: encefalopatía urémica, falta de crecimiento a pesar de un adecuado aporte calórico, retraso en el desarrollo psicomotor, alteraciones hidroelectrolíticas y osteodistrofia renal. Sin embargo ninguno de los dos son capaces de recuperar el crecimiento del niño y desarrollo psico intelectual. La diálisis representaría una alternativa para el niño con insuficiencia renal sin donante vivo, en espera del trasplante o que aquellos que por diferentes causas la posibilidad de trasplante resultará muy remota. En el resto de los casos el trasplante renal se considera el tratamiento ideal en los niños, mejorando el desarrollo neurológico, psicológico, calidad y tiempo de vida en forma muy superior a las demás técnicas de reemplazo renal.

Según la NAPRTCS 2014, desde Enero del 2014 se han realizado 12 189 trasplantes renales en 11 186 pacientes pediátricos; esto representa 586 nuevos trasplantes.

El hospital de pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente es el centro de referencia que más procedimientos realiza a nivel nacional en cuanto a trasplantes renales en receptores pediátricos,. No existiendo información publicada

Este estudio pretende vulnerar esta falta de información. Por lo que se considera necesario conocer la evolución general que han tenido los pacientes y así poder contribuir a mejoras en el proceso.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas e inmunogenéticas de los pacientes pediátricos con trasplante renal del periodo 2010-2017?

## 6. JUSTIFICACIÓN

### 6.1 Magnitud

La enfermedad renal crónica tiene implicaciones diferentes en los niños que en los adultos, afectando su desarrollo normal.<sup>7</sup>

En un estudio sobre la epidemiología de la ERC realizado en varios países latinoamericanos (México, Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Uruguay y Venezuela) mostró una amplia variación en la incidencia que osciló entre 2.8 a 15.8 casos nuevos por millón de personas relacionadas por la edad (pmarp). La prevalencia de la ERC es de 1.5 a 3 por cada 1000 000 de niños menores de 16 años de edad.<sup>3,5</sup>

En el registro de ensayos renales pediátricos de América del Norte y estudios de Colaboración (NAPRTCS) y el Registro de Diálisis y Trasplantes de Australia y Nueva Zelanda, se reportó un riesgo incrementado de ERC en las poblaciones de minorías étnicas. En América del Norte el rango de ERC es de dos a tres veces más alto en afroamericanos que en niños caucásicos. La incidencia de la ERC es mayor en el sexo masculino, y esto se debe a la mayor incidencia de anomalías congénitas en el riñón y tracto urinario (CAKUT).<sup>1,6</sup>

El tratamiento de elección en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica terminal es el trasplante renal ya que mejora tanto su crecimiento, desarrollo neurológico, cognoscitivo, psicológico, calidad y tiempo de vida en forma superior a los otros procedimientos.

El Hospital de Pediatría de CMNO es el centro que más procedimientos de trasplante renal realiza a nivel Nacional, por lo que es necesario analizar la

información de los pacientes trasplantados para conocer la evolución general y poder contribuir a mejoras en el proceso.

No existe información publicada de la información de la evolución de pacientes en este sentido.

## **6.2 Trascendencia**

Si bien la incidencia de la enfermedad renal terminal no está completamente determinada en nuestro país, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente la población derechohabiente se puede inferir que es de 8 a 10 nuevos casos por millón de habitantes por año, recibiendo alrededor de 150 a 180 niños cada año con ERC para reemplazo funcional.<sup>18</sup> A nivel internacional la prevalencia de la ERC es de 1.5 a 3 por cada 1000 000 de niños menores de 16 años de edad.<sup>5</sup>

La información que sea obtenida servirá para sustentar mejoras en el procedimiento de trasplante renal en pacientes pediátricos y manejo del paciente, así como para el apoyo en la toma de decisiones basado en la evidencia.

Por último, pero no menos importante, los pacientes pediátricos serán los más beneficiados, ya que a mayor información respecto a su patología más amplio es el panorama de manejo de los mismos, con mejores resultados, mejoría en pronóstico y sin intervenciones innecesarias.

## **6.3 Factibilidad**

El presente proyecto de investigación tiene una factibilidad alta, debido a que el servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría del CMNO, es un centro de concentración que atiende a pacientes referidos de 7 estados de la República Mexicana, realizando el mayor número de procedimientos a nivel Nacional.

Se cuenta además con el apoyo de profesores con experiencia en el área de

investigación y nefrología.

#### **6.4 Vulnerabilidad**

El presente proyecto de investigación tiene como vulnerabilidad que la información será sustraída de los expedientes clínicos, por lo tanto puede haber falta de datos para llevar a cabo correctamente la investigación.

### **7. HIPÓTESIS**

#### **7.1 Hipótesis alterna.**

Por el diseño de la investigación no se requiere hipótesis

#### **7.2 Hipótesis Nula.**

Por el diseño de la investigación no se requiere hipótesis

### **8. OBJETIVOS**

#### **8.1 Objetivo General**

Describir las características clínicas, bioquímicas e inmunogenéticas de los pacientes pediátricos receptores de trasplante renal en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del periodo 2010-2017.

#### **8.2 Objetivos Específicos**

1. Describir las características sociodemográficas de la población pediátrica postrasplantada renal del Hospital de Pediatría del CMNO.
2. Describir las características clínicas de la población pediátrica con trasplante renal del Hospital de Pediatría del CMNO. (etiología de la

- insuficiencia renal crónica, tipo de tratamiento sustitutivo renal, tiempo en terapia sustitutivo renal, tipo de trasplante, tiempo de trasplante, comorbilidades, tipo de inducción e inmunosupresión utilizada).
3. Describir complicaciones del trasplante renal de la población pediátrica postrasplantada en el Hospital de Pediatría del CMNO. (Infecciosas, Rechazo, Toxicidad, complicaciones quirúrgicas).
  4. Describir las características inmunogenéticas (HLA, Prueba cruzada por linfocitotoxicidad y compatibilidad) de la población pediátrica postrasplantada renal del Hospital de Pediatría del CMNO.
  5. Describir las características bioquímicas (BH, QS, EGO, PFH, cuantificación de proteínas de 24 horas, niveles de inmunosupresores, TFG Schwartz modificado) de la población pediátrica postrasplantada renal del Hospital de Pediatría del CMNO.
  6. Describir las características clínicas, bioquímicas e inmunogénicas de los pacientes que son receptores de trasplante renal que continúan vigentes en esta unidad.

## **9. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **9.1 Diseño de Estudio**

Descriptivo retrospectivo

### **9.2 Universo de estudio**

Expedientes de pacientes pediátricos trasplantados renales del Hospital de Pediatría del CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco, México, durante el periodo del 2010 al 2017

### **9.3 Lugar donde se realizará el estudio**

El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), de Guadalajara, Jalisco, México.

### **9.4 Temporalidad**

A partir de que se aprobó el protocolo, se solicitaron en archivo expedientes de los pacientes trasplantados en el periodo del 2010- 2017, así como búsqueda de datos en el expediente electrónico.

Captación de datos: mayo a agosto 2019

### **9.5 Tipo de muestreo**

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

### **9.6 Tamaño de la muestra.**

Ya que se realizó un censo, no se requirió de cálculo de tamaño muestral.

### **9.7 Criterios de Selección**

#### **9.7.1 Criterios de inclusión:**

- Expedientes de pacientes pediátricos receptores de trasplante renal tratados en el Hospital de Pediatría CMNO durante el período del 2010 al 2017 que aún se encontraran resguardados.
- Expedientes de pacientes que forman parte del protocolo pediátrico ampliado y que han sido receptores de trasplante renal en el Hospital de Pediatría CMNO durante el período del 2010 al 2017.

#### **9.7.2 Criterios de exclusión**

- Información incompleta en el expediente físico o electrónico

## **9.8 Variables del estudio**

### **9.8.1 Variable dependiente**

- Infección.
- Rechazo.
- Toxicidad.
- Complicaciones quirúrgicas.
- Niveles de inmunosupresión.
- Proteínas en orina de 24 horas.
- HLA.
- Pruebas cruzadas por linfocitotoxicidad.
- Compatibilidad.

### **9.8.2 Variable independiente**

- Sexo.
- Edad.
- Estatura.
- Procedencia.
- Etiología.
- Tipo de tratamiento sustitutivo renal.
- Tiempo en terapia sustitutiva.
- Tiempo de trasplante renal.
- Tipo de trasplante.
- Comorbilidades.
- Tipo de inducción.
- Tipo de inmunosupresión.
- Hemoglobina.
- Leucocitos.
- Plaquetas.
- Linfocitos.
- Urea.

- Creatinina sérica.
- Ácido úrico.
- Glucosa.
- Alanino transaminasa (TGO).
- Aspartato transaminasa (TGP).
- Niveles séricos de potasio.
- Niveles séricos Fosforo.
- Niveles séricos Calcio.
- Niveles séricos Magnesio.
- Ph.
- Bicarbonato.
- Niveles séricos de Colesterol.
- Niveles séricos de triglicéridos.
- Examen general de orina.
- Perfil TORCH.
- TFG Schwartz modificada.

### 9.8.3 Operacionalización de Variables

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.					
VARIABLE DEPENDIENTE					
VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA	PRUEBAS ESTADÍSTICAS	INDICADOR
<b>Infección</b>	Cualitativa	Invasión de un anfitrión por microorganismo patógeno, su multiplicación en los tejidos y la reacción del anfitrión a su presencia y a la de sus posibles toxinas.	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	0= Sin infección 1= Con infección

<b>Rechazo</b>	Cualitativa	Respuesta del organismo al órgano trasplantado a través del sistema inmunitario que es el encargado de protegernos contra las infecciones.	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	0= Sin rechazo 1= Con rechazo
<b>Toxicidad</b>	Cualitativa	es la capacidad de alguna sustancia química de producir efectos perjudiciales sobre un ser vivo, al entrar en contacto con él	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	0= Sin toxicidad 1= Con toxicidad
<b>Complicaciones quirúrgicas</b>	Cualitativa	Problemas que ocurren después de que un individuo ha sido intervenido quirúrgicamente	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	0= Sin complicaciones 1= Con complicaciones
<b>Niveles de inmunosupresión</b>	Cualitativa	Nivel en sangre de medicamento tomado 12 horas posterior a la dosis nocturna y medido por inmunoensayo.	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	0= Tacrolimus 1= MMF 2= Ciclosporina 3= Sirolimus
<b>Proteínas en orina de 24 horas</b>	Cuantitativa	Cantidad de proteínas excretadas por orina en una unidad de tiempo.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann whitney	MgM2scHr
<b>HLA</b>	Cualitativa	Son antígenos formados por moléculas que se encuentran en la superficie de casi todas las células de los tejidos de un individuo, y también en los glóbulos blancos (o leucocitos) de la sangre	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	Haplotipo
<b>Pruebas cruzadas por linfocitotoxicidad</b>	Cualitativa	Detecta anticuerpos anti-HLA preformados, en contra de las células del donador, presentes en el suero del potencial receptor.	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	0= negativa 1= positiva
<b>Compatibilidad</b>	Cualitativa	es la cualidad de ser compatible, de poder concurrir en buenas condiciones con algo o alguien	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	Haplotipo

<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>					
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Condición biológica que distingue un ser humano en función de los caracteres sexuales primarios.	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	0= masculino 1= femenino
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Años de vida que han transcurrido desde el nacimiento.	Discontinua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann whitney	Años
<b>Estatura</b>	Cuantitativa	Distancia que existe entre el vértex y el plano de sustentación.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann whitney	Centímetros
<b>Procedencia</b>	Cualitativa	Hacer referencia al origen del individuo.	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	Estados
<b>Etiología</b>	Cualitativa	Causa que desencadenó la enfermedad renal crónica	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	1= no determinada 2= uropatía 3= glomerulopatía 4= Enf. Sistémica 5= Microangiopatías
<b>Tipo de tratamiento sustitutivo renal</b>	Cualitativa	Terapia de reemplazo renal que utilizan los pacientes con ERC en estadio terminal como tratamiento de soporte para la vida. Se refiere al tratamiento con diálisis peritoneal o hemodiálisis.	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	0= Prediálisis 1= diálisis 2= Hemodiálisis
<b>Tiempo en terapia sustitutiva</b>	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el comienzo de tratamiento sustitutivo hasta el momento del trasplante renal.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann whitney	Años

<b>Tiempo de trasplante renal</b>	Cuantitativa	Tiempo transcurrido en años desde que el paciente fue sometido al trasplante renal hasta el día de hoy	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann whitney	Meses
<b>Tipo de trasplante</b>	Cualitativa	Si fue donante relacionado vivo o cadavérico	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	0=Vivo no relacionado 1=Vivo relacionado 2= cadavérico
<b>Comorbilidades</b>	Cualitativa	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	0= No 1= Si
<b>Tipo de inducción</b>	Cualitativa	Primer tratamiento que se administra para una enfermedad.	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	0= timoglobulina 1= Basiliximab
<b>Tipo de inmunosupresión</b>	Cualitativa	Esquema de inmunosupresión ocupado para mantener el injerto.	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	0= Ciclosporina, MMF, prednisona 1= Tacrolimus, MMF, prednisona 2= Tacrolimus, azatioprina, prednisona 3= Sirolimus, MMF, prednisona 4= Ciclosporina, azatioprina, prednisona 5= Sirolimus, azatioprina, prednisona.
<b>Hemoglobina</b>	Cuantitativa	Pigmento contenido en los hematíes de la sangre de vertebrados, función consiste en captar el oxígeno de los alveolos a los tejidos, y tomar el dióxido de carbono y transportarlo a los pulmones para expulsarlo.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann whitney	g/dl
<b>Leucocitos</b>	Cuantitativa	Son parte del sistema inmunitario, una red de células, tejidos y órganos que colaboran	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann whitney	Miles /ul

		para protegerlo de las infecciones			
<b>Plaquetas</b>	Cuantitativa	Fragmentos citoplasmáticos que desempeñan papel fundamental en la hemostasia y son una fuente natural de factores de crecimiento.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann whitney	Miles/Al
<b>Linfocitos</b>	Cuantitativa		Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann Whitney	#
<b>Urea</b>	Cuantitativa	Sustancia orgánica tóxica, resultante de la degradación de sustancias nitrogenadas en el organismo, que se expulsa a través de la orina y del sudor.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann whitney	Mg/dl
<b>Creatinina sérica</b>	Cuantitativa	Producto final del metabolismo de la creatinina que se encuentra en tejido muscular y en la sangre.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann Whitney	Mg/dl
<b>Ácido úrico</b>	Cuantitativa	Químico que se crea cuando el cuerpo descompone sustancias llamadas purinas	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann Whitney	Mg/dl
<b>Glucosa</b>	Cuantitativa	Monosacárido con fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$ . Es un isómero de la galactosa, con diferente posición relativa de los grupos -OH y =O.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann whitney	Mg/dl

<b>TGO</b>	Cuantitativa	Es una enzima que pertenece al grupo de las transaminasas o aminotransferasas. Esta enzima se encuentra principalmente en las células del hígado	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann whitney	U/l
<b>TGP</b>	Cuantitativa	Es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann whitney	U/l
<b>Niveles séricos de potasio</b>	Cuantitativa	Niveles de potasio en sangre periférica.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann Whitney	mmol/L
<b>Niveles séricos Fosforo</b>	Cuantitativa	Niveles de fosforo en sangre periférica.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann Whitney	Mg/dl
<b>Niveles séricos Calcio</b>	Cuantitativa	Niveles de calcio en la sangre periférica	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann Whitney	Mg/dl
<b>Niveles séricos Magnesio</b>	Cuantitativa	Niveles de magnesio en la sangre periférica	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann Whitney	Mg/dl
<b>Ph</b>	Cuantitativa	Coefficiente que indica el grado de acidez o basicidad de una solución acuosa.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann Whitney	0= sin acidosis 1= con acidosis
<b>Bicarbonato</b>	Cuantitativa	Sal que se forma a partir de ácido carbónico y que tiene un átomo de hidrógeno.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann Whitney	mmol/l

<b>Niveles séricos de colesterol</b>	Cuantitativa	Niveles de colesterol en sangre periférica.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann whitney	mg/dl
<b>Niveles séricos de triglicéridos</b>	Cuantitativa	Niveles de triglicéridos en sangre periférica	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann whitney	mg/dl
<b>Examen general de orina</b>	Cualitativa	Es un conjunto de pruebas que detectan y miden distintos componentes eliminados por los riñones en la orina, como células, bacterias y fragmentos celulares	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	0= infección 1= hematuria 2=proteinuria
<b>Perfil Torch</b>	Cualitativa	Examen diagnóstico para detectar infecciones como toxoplasmosis, citomegalovirus o virus Epstein Barr.	Nominal	Porcentaje Frecuencia x2	0= IgG CMV positiva 1= IgM CMV negativa 2= IgG VEB positiva 3= IgM VEB negativa 4= IgG TOXO positiva 5=IgM TOXO negativa
<b>TFG por Schwartz modificada.</b>	Cuantitativa	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Continua	Media y DE ó Mediana y rango T de student ó U de mann Whitney	ml/min/1.73m <sup>2</sup>

#### 9.8.4 Desarrollo del estudio

1. El protocolo de investigación fue evaluado y autorizado por el Comité de Ética y Comité Local de Investigación en salud ( 1302) de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría.
2. Se acudió al archivo clínico del Hospital de Pediatría en Guadalajara, Jalisco, México, donde previa autorización de personal correspondiente, se

- procedió a realizar revisión de expedientes para recabar información general del paciente, así mismo se revisó el expediente electrónico para acceder a información no disponible en expedientes físicos.
3. Se realizó el llenado de la hoja de recolección de información correspondiente a variables sociodemográficas, clínicas y laboratoriales al año del trasplante; de aquellos pacientes que aún continúan vigentes en la unidad se revisó si han presentado rechazos, toxicidad o infecciones posteriores al año de trasplante, así como valoración de la función renal en su última cita de control
  4. La información se vació en una base de datos y se analizó estadísticamente con el programa SPSS versión 20.
  5. Se respetó la confidencialidad de datos del paciente, no dando a conocer el nombre del mismo.
  6. Los resultados se expresaron en forma de gráficas, tablas y mediante redacción.

#### **9.8.5 Procesamiento de datos**

La información obtenida se vació en una base de datos y se analizó estadísticamente con el programa SPSS versión 20.

## **10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y proporciones; para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión; en caso de curva simétrica: media y desviación estándar; y en caso de distribución: libre medianas y rangos (mínimo y máximo).

Para el análisis inferencial para comparar los paciente que rechazaron vs los que no rechazaron se aplicaron las pruebas adecuadas.

Para las características de distribución de variables cualitativas se empleó la prueba de Chi cuadrada y para las variables cuantitativas de acuerdo al resultado de la prueba de Kolmogorov Smirnov para determinar la distribución de la muestra. Se compararon las variables cuantitativas con t de Student en caso de curva simétrica y en caso de curva libre U de Mann Whitney (comparación de medianas).

Para la captura y análisis de datos se utilizó el programa Excel de Office XP para Windows y el paquete estadístico SPSS v.22.0, respectivamente, y se consideró como valor significativo una  $P < 0.05$ .

## **11. ASPECTOS ÉTICOS**

La investigación se apegó al reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, en su título primero, capítulo único, en sus artículos 1, 2 y 3. Ya que este ordenamiento tiene por objeto proveer, en la esfera administrativa, al cumplimiento de la Ley General de Salud en lo referente a la investigación para la salud en los sectores público, social y privado, siendo este de aplicación en todo el territorio nacional y sus disposiciones son de orden público e interés social.

La realización de esta investigación contribuye al conocimiento de la evolución de los pacientes pediátricos con trasplante renal, la información que se obtuvo servirá para sustentar mejoras en el procedimiento de trasplante renal en pacientes pediátricos y su manejo, así como para el apoyo en la toma de decisiones basado en la evidencia.

Se apega a su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I en sus artículos 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22 y 24, ya que en

esta investigación prevalece el criterio de respeto a su dignidad y protección de sus derechos y bienestar, ya que el grupo de trabajo corresponde a niños de 0 meses a 18 años, se consideran de autonomía disminuida y vulnerables por ser menores de edad.

Para la realización de esta investigación se sometió a revisión el protocolo y su aprobación por parte de los comités de Ética en investigación.

Para llevar a cabo la presente investigación se solicitó una dispensa del consentimiento informado ya que el protocolo se llevó a cabo a través de revisiones de expedientes clínicos obteniendo la información de manera anónima y con el compromiso del uso de dicha información solo para fines estadísticos, además de que por el número de expedientes de pacientes a revisar hubiera sido muy difícil la localización de todos los pacientes, otro inconveniente fue que probablemente algunos hayan fallecido lo cual hubiera provocado en los familiares revivir el proceso de duelo.

Se protegió la privacidad del participante ya que se identificó con un número de folio; en caso de aceptar la utilización de sus datos para estudios posteriores y publicación de manuscritos científicos no se identificará con su nombre o algún otro dato. El representante legal del participante podrá retirarse del estudio cuando lo desee, sin necesidad de dar a conocer el motivo, se le informará de los resultados.

El estudio de investigación se apega a las disposiciones del Capítulo III en sus artículos 34, 35, 36, 37, 38.

Toda la información del estudio clínico se documentó, archivó y respaldó, guardándose en forma digital en una computadora a la cual solo tendrá acceso el investigador principal, documentos en físico que serán resguardados en un archivero bajo llave, de tal forma que permitirá los accesos solo del investigador principal protegiendo la identidad de los participantes.

Se apega cabalmente a los 13 principios básicos de las directivas de la buena práctica clínica de la conferencia internacional de armonización, basados en la Declaración de Helsinki.

Durante a la realización del estudio se cumplió con los siguientes principios bioéticos:

**Beneficencia:** Ya que la información obtenida servirá para sustentar mejoras en el procedimiento de trasplante renal en pacientes pediátricos y manejo del paciente, así como para el apoyo en la toma de decisiones basado en la evidencia.

**Justicia:** No se excluyeron pacientes por diferencia en clase social, cultural o lugar de residencia. Los pacientes estudiados son beneficiados directamente con los procedimientos de investigación.

## 12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENERO	FEB	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
	2018	2018	2018	2018	2019	2019	2019	2019	2019	2019	2019
REALIZACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN POR TESIS.											
REVISIÓN DE PROTOCOLO POR ASESORES.											
ENVÍO DE PROTOCOLO AL CLIEIS 1306 PARA SU EVALUACIÓN											
CAPTACIÓN DE PACIENTES Y LLENADO DE HOJA DE RECOLECCIÓN											
VACIADO DE INFORMACIÓN EN BASE DE DATOS											
ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN											
DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES CON ASESORES Y PRESENTACIÓN											
PRESENTACIÓN DE TRABAJO PRELIMINAR											
CORRECCIÓN DE ERRORES											
REDACCIÓN DEL PROYECTO FINAL											
ENTREGA DE TESIS											

## **13. RECURSOS**

### **13.1.1 Humanos.**

Investigador Principal, Paloma Villegas Nicanor, actividad asignada: revisión bibliográfica y elaboración de protocolo.

Investigador Responsable: Dra. Santa Ramírez, actividad asignada: Dirección de tesis, revisión bibliográfica y revisión de protocolo.

Asesor metodológico: Dr. Juan Carlos Barrera de León.

### **13.1.2 Materiales.**

Se tendrá acceso a las instalaciones del Hospital de Pediatría del CMNO del IMSS, un centro de documentación en salud, acceso a equipo de cómputo y acceso a base de datos para la descarga de artículos con información útil para la investigación, se utilizará equipo de cómputo personal, dispositivos *Universal Serial Bus* (USB), impresoras, copias de hojas de recolección, lapiceros, lápices, hojas tamaño carta, borradores. Programas estadísticos para análisis de información. Se contará con el acceso y apoyo del archivo clínico para recopilar los datos de los expedientes clínicos.

### **13.1.3 Financiamiento**

Los gastos derivados de la presente investigación, quedarán a cargo del investigador principal, asociado y tesista. Los gastos necesarios para la elaboración del manuscrito de tesis derivado de la investigación, quedarán a cargo del investigador principal, asociados y por el alumno.

### **13.1.4 Factibilidad.**

El presente proyecto de investigación tiene una factibilidad alta, debido a que el servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría de CMNO es el centro de concentración del país que realiza el mayor número de trasplantes renales en pacientes pediátricos.

## 14. RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 200 pacientes trasplantados en el lapso de tiempo a estudiar, se excluyeron 96 pacientes, por no contar con la información completa en sus expedientes clínicos, de estos se conocía los datos demográficos, sin embargo los laboratoriales, datos de rechazo o toxicidad y demás información al año de trasplante renal fue imposible debido a que por edad los expedientes ya no se encontraban en el archivo clínico.

Se describen un total de 104 pacientes, de los cuales 62, que representan un 59.6% pertenecen al sexo masculino y el resto 42 (40.4%), son del sexo femenino (Tabla 3).

**Tabla 3. Genero de pacientes**

Genero	N	%
Femenino	42	40.4%
Masculino	62	59.6%

De los pacientes estudiados solo 1, que corresponde al 1%, era receptor de un 2do trasplante renal que fue de donador cadavérico. Dos de los pacientes (1.9%) tuvieron perdida del injerto renal en los primeros meses posteriores al trasplante, siendo uno receptor de donador vivo relacionado (hermana) y el otro de donador cadavérico.

La edad media al momento del trasplante renal tuvo un promedio de 11.6 años de edad, siendo muy similar para ambos géneros, con una desviación estándar de 3.6.

En cuanto al lugar de origen de los receptores, en su mayoría son originarios del estado de Jalisco siendo 92 pacientes (88.5%), seguido por el estado de Michoacán con 9 (8.7%), por último Aguascalientes, Colima y Zacatecas con un

paciente cada estado (2.8%). Gráfica 1.



Los trasplantes realizados fueron en su mayoría pertenecientes al grupo sanguíneo O con un total de 65 pacientes (62.5%), seguido por el grupo A con 27 (26%) y por último el grupo B con 12 pacientes (11.5%).

En la mayor parte de los casos, la etiología de la enfermedad renal crónica no se logró determinar teniendo un porcentaje de 63.5%, seguido por las uropatías con un 21.2% de la muestra (Tabla 4).

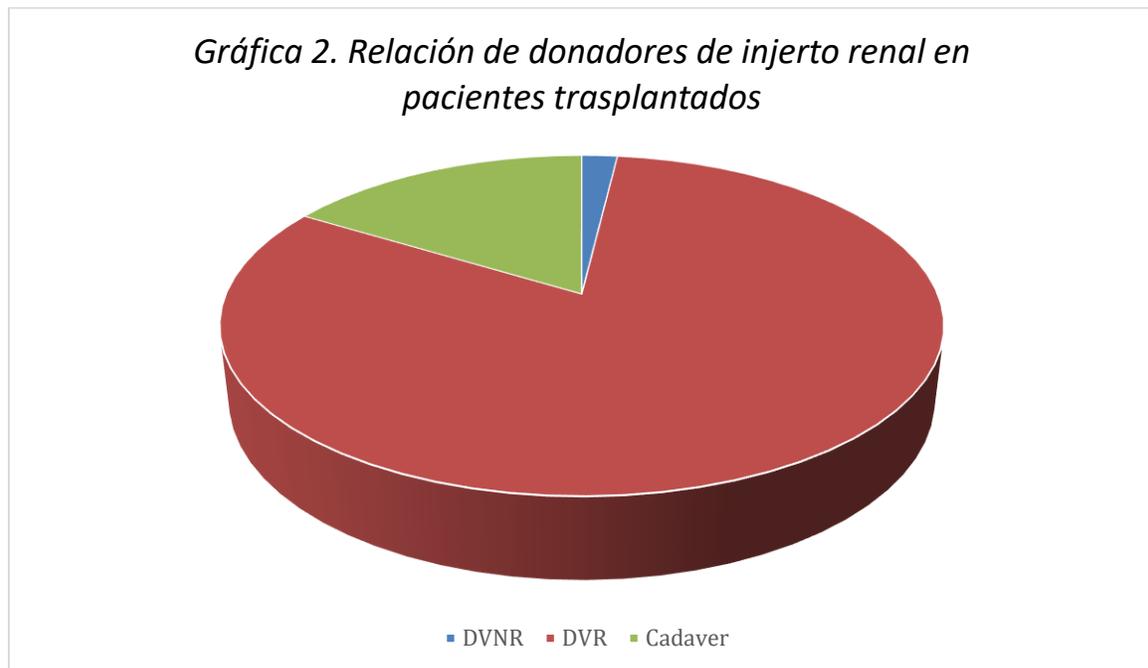
*Tabla 4. Etiología de la ERC en pacientes con trasplante renal*

Etiología	N	%
No Determinada	66	63.5
Uropatía	22	21.2
Glomerulopatías	12	11.5
Enfermedades sistémicas	3	3
Microangiopatías	1	1.03

De los pacientes estudiados: 65 (62.5%) sólo fueron sometidos a una modalidad de terapia renal sustitutiva previo al trasplante, mientras que 32 pacientes (30.7%) ameritaron tanto diálisis peritoneal como hemodiálisis, principalmente por peritonitis complicadas por septos en la cavidad abdominal; de los 104 pacientes se reporta que 7 pacientes (6.7%) fueron trasplantados en etapa prediálisis. La media del tiempo de los pacientes con terapia sustitutiva renal fue de 20.7 meses con mediana de 13.

Se estudiaron las comorbilidades presentadas por los pacientes al momento del trasplante renal, encontrando que 50 (48%) cursaron con patologías asociadas siendo la hipertensión arterial secundaria la principal comorbilidad representando un 88% del porcentaje previamente mencionado que son equivalentes a 88 pacientes.

Un 81.7% de las donaciones se realizaron por un receptor vivo relacionado, siendo principalmente la madre del paciente la principal donadora hasta un 36.5% del total de la muestra. (Gráfica 2)

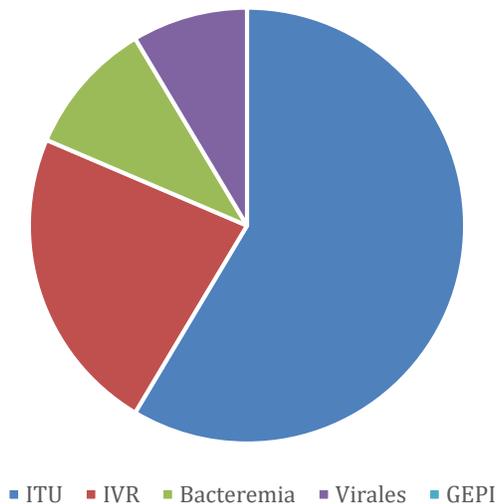


En cuanto a la inducción que se recibió previo al trasplante renal, se encuentran la timoglobulina y basiliximab, siendo éste último el más predominante al utilizarse en el 90.4% de las cirugías de trasplante renal.

El triple esquema inmunosupresor más usado en los pacientes estudiados fue el conformado por tacrolimus, ácido micofenólico y prednisona, utilizado en 72 de los 97 pacientes que representan el 69.2% del total de la muestra; seguido del esquema conformado por tacrolimus, azatioprina y prednisona con 11 pacientes que representan el 10.6% de la población estudiada.

En el primer año de postrasplante de los 104 pacientes, 75 (72.1%) no presentaron cuadros infecciosos que ameritaran de hospitalización o que causaran disfunción del injerto renal. Siendo 29 pacientes (27.9%) los que cursaron con cuadros que ameritaron de hospitalización. El principal foco infeccioso que se presentó fue a nivel del tracto urinario. (Gráfica 3).

*Gráfica 3. Principales focos infecciosos de pacientes trasplantados en el 1er año postrasplante.*



Durante el primer año posterior al trasplante renal, se presentaron en 27 pacientes (26%) eventos de rechazo, siendo predominante el rechazo celular en un 14.4% (Tabla 5).

*Tabla 5. Rechazo en el primer año postrasplante*

		N	%
Rechazo	No	77	74
	Si	22	26
Tipo de rechazo	Celular	15	14.4
	Humoral	2	1.9
	Mixto	3	2.9
	Limítrofe	3	2.9

Se presentaron 22 casos de toxicidad por el uso de inmunosupresores, que corresponden al 21.2% de la muestra total de pacientes, en su mayoría el diagnóstico se realizó en base a síntomas clínicos y reporte histológico de biopsia renal.

Las complicaciones quirúrgicas fueron mínimas en este grupo de pacientes, siendo sólo 7 (6.7%) los que presentaron complicaciones inmediatas, entre estas se reportan fistulas, estenosis de vías urinarias (2), deshiscencia de herida, hematoma y dilataciones.

De los pacientes que fueron receptores de donadores vivos no relacionados que fueron un total de 2 (1.9%) uno recibió inducción con Timoglobulina y otro con Basiliximab; de los pacientes que son receptores de donadores cadavéricos 6 (5.7%) pacientes recibieron inducción con timoglobulina.

En este estudio el ser inducido con timoglobulina no aumento el riesgo de infecciones posterior al trasplante, ya que sólo el 10% de los pacientes que la recibieron presentaron foco infeccioso, y de los pacientes que recibieron Basiliximab 29% presentaron foco infeccioso.

El mayor número de rechazos se presentó en pacientes que recibieron inducción con basiliximab siendo hasta en un 26% (25 pacientes) en comparación con aquellos que recibieron timoglobulina que tuvieron un porcentaje de rechazo de 20%.

Toda nuestra población previo al trasplante renal fue sometida a la realización de pruebas cruzadas por linfocitotoxicidad las cuales se reportaron en un 100% como negativas. En cuanto al HLA sólo 49 pacientes contaban con la información, de los cuales 20 pacientes compartían 4 antígenos y 3 compartían 16 antígenos, para el primer grupo hubo rechazo en el 10% siendo de tipo celular y en el segundo grupo hubo un porcentaje de rechazo del 18.7%, siendo en su mayor parte limítrofes.

De los 104 pacientes revisados, 9 son los que actualmente continúa con seguimiento en nuestra unidad, de los cuales tres tuvieron pérdida del injerto posterior al año de trasplante, dos han sido receptores de 2do trasplante en las últimas fechas ameritando sesiones de plasmaféresis, inmunoglobulina y rituximab previo y posterior al evento quirúrgico.

## **15. DISCUSION**

El trasplante de riñón en los niños con enfermedad renal crónica terminal es el tratamiento ideal, ya que mejora su calidad de vida en diversos ámbitos.

Nuestra unidad médica es un centro de concentración de 3er nivel que realiza la mayor cantidad de trasplantes renales en receptores pediátricos al año, por lo cual se considera importante el estudiar de manera detallada la evolución de los trasplantados durante el primer año para así identificar factores de riesgo de manera temprana y mejorar la sobrevida de estos pacientes ya que el primer año de sobrevida del injerto sin presencia de rechazo es un marcador de sobrevida a largo plazo.

A nivel internacional existe un registro llamado NAPRTCS que a su cierre en el 2014 reportó un total de 12 189 trasplante de riñón.

Al igual que en lo reportado en la literatura en nuestro estudio hay un predominio del sexo masculino (59.6%).

El diagnóstico primario más común en NAPRTCS fueron los riñones displásicos, hipoplásicos en un 15.8%, sin embargo en nuestro estudio la mayoría de los pacientes tiene diagnóstico de etiología no determinada (63.5%) ya que a su diagnóstico los pacientes tenían talla renal reducida, haciendo imposible establecer una etiología mediante estudio histopatológico.

El porcentaje de pacientes trasplantados sin previo tratamiento sustitutivo renal que se reporta en el NAPRTCS fue de un 25% el cual difiere de lo encontrado en nuestro estudio, donde se reporta un 6.7%, 62.5% de nuestros pacientes tuvieron sólo diálisis peritoneal y 10.5% hemodiálisis, lo cual difiere en lo reportado por la literatura donde se comenta que el 39% de los pacientes estuvo en diálisis peritoneal, 29% en hemodiálisis y el 6% recibió ambas terapias.

En cuanto al tipo de donador nuestro estudio difiere de lo reportado, ya que la mayor parte de las donaciones se llevan a cabo por un donador vivo relacionado hasta en un 81.7% que es mayor al 39.% reportado en el NAPRTCS.

En nuestro estudio todos los pacientes se reportaron con pruebas cruzadas por linfocitotoxicidad negativas, de lo contrario esto hubiera contraindicado el trasplante renal.

## **16. CONCLUSIONES**

En nuestra unidad médica la mayor parte de los pacientes receptores de trasplante renal pertenecen al sexo masculino, lo cual condiciona a presentar mayor número de infecciones por ser predominantemente de etiología estructural.

La terapia de sustitución renal más común en nuestra población es la diálisis peritoneal, y aún es mínima la cantidad de pacientes que se trasplantan de manera predialítica, esto porque al momento del diagnóstico o al llegar a nuestra consulta, se encuentran ya en estadio terminal.

La media del tiempo de los pacientes con terapia sustitutiva renal fue de 20.7 meses, que consideramos es muy largo y que contribuye a aumentar el desarrollo de comorbilidades que pudiera con el tiempo dificultar un trasplante renal.

En el uso de medicamentos para la inducción del trasplante en nuestro estudio no hubo diferencia significativa entre la administración de timoglobulina o basiliximab, más sin embargo se observó que no hay incremento en el número de infecciones, abriendo así el panorama para su uso.

## 17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1.
2. Bechererucci F, Roperto RM, Materassi M. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J.* 2016;9(4):583-591.
3. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(3):363-373.
4. Van Amstel SP, Noordzij M, Warady BA, Cano F, Craig JC, Groothoff JW, Ishikura K. Renal replacement therapy for children throughout the world: the need for a global registry. *Pediatric Nephrol.* 2018;33(5): 863-871.
5. Whyte DA, Fine RN. Chronic Kidney Disease in Children. *Pediatr Rev.* 2008;29(10):2008.
6. NAPRTCS 2014 Annual Transplant Report. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies.
7. Jha V, García G, Iseki K, Li Z. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-1252.
8. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(3):133-146.
9. Vivante A, Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, Hildebrandt F. Single Gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract in humans. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(4):695-704.
10. 2017 USRDS Annual Data Report. ESRD among children, adolescents, and young adults.
11. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-1252.
12. García Nieto. *Nefrología Pediátrica.* 2da Edición. España. Aula Médica. 2006.
13. Massengill SF, Ferris M. Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Rev.* 2014;35(1):16-29.

14. Ardissino G, Testa S, Daccó V, Paglialonga F, Viganó S, Felice-Civitillo C. Puberty is associated with increased deterioration of renal function in patients with CKD: data from the Italkid Project. *Arch Dis Child*. 2012;97(19):885-888.
15. Wenderfer SE, Gaut JP. *Adv Chronic Kidney Dis*. Glomerular disease in children. 2017;24(6):364-371.
16. KDIGO 2009 Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD MBD). 2009;76(113): S3-S8.
17. Portale AA, Jüppner H, Messinger S, Kumar J, Wesseling – Perry K. Disordered FGF23 and Mineral metabolism in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(2):344-353.
18. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. 2012;2(4):283-287.
19. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(4):578-585.
20. Tönshoff B, Kiepe D, Ciarmatori S. Growth hormone insulin like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(3):279-289.
21. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA. New equation to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-637.
22. Ma A, Shroff R, Hothi D, López MM, Veligratli F, Calder F, Rees L. A comparison of arteriovenous fistulas and central venous lines for long term chronic haemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(2):321-326.
23. Baracco R, Mattoo T, Jain A, Kapur G, Valentini RP. Reducing central venous catheters in chronic hemodialysis – a commitment to arteriovenous fistula creation in children. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(10):2013-2020.
24. Warady BA, Bakkaloglu S, Newland J, Cantwell M, Verrina E, Neu A, Chadha V. Consensus guidelines for the prevention and treatment of catheter related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2012;32(2):S32-86.

25. Gordillo G, Exeni R, De la Cruz J. Nefrología Pediátrica. 3ra ed. España: Elsevier; 2009.
26. Medeiros M, Romero B, Valverde S, Delgadillo R. Trasplante renal en pediatría. *Rev Invest Clin.* 2005;57(2):230- 236.
27. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney Transplantation in children. *N Engl Med* 2014;317(6):549-58.
28. Kumbala D, Zhang R. Essential concept of transplant immunology for clinical practice. *World J Transplant* 2013;3(4):113-118.
29. Ruiz JC, Arias M, López M, Pastor JM. Inmunobiología del trasplante. Estudio inmunológicos del donante y receptor del trasplante renal. *SEN* 2012;7(1):669-82.
30. Shrestha BM. Immunology for renal transplantation: a review. *J Transplant Technol Res* 2014;4(1);1-7.
31. Neu AM. Special issues in pediatric kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13(1):62.
32. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the disadvantaged. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5): 1358-1364.
33. Flom LS, Reisman EM, Donovan JM, Zaontz MR, Stein J, Firlit CF, Cohn RA. Favorable experience with pre-emptive renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(3):258-61.
34. Sethi S, Choi J, Toyoda M, Vo A, Peng A, Jordan SC. Desensitization: Overcoming the Immunologic Barriers to Transplantation. *J Immunol Res.* 2017:1-11.
35. Xia Y, Friedmann P, Yaffe H, Phair J, Gupta A, Kayler LK. Effect of HCV, HIV and coinfection in kidney transplant recipients: meta kidney analyses. *Am J Transplant.* 2014;14(9):2037
36. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, Wainright JL, Boyle G, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant.* 2015;15(2): 1-34.

37. Harambat J, van Stralen KJ, Schaefer F, Grenda R, Jankauskiene A, Kostic M, Macher MA, Maxwell H. Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe. *Am J Transplant*. 2013 Aug;13(8):2066-74.
38. Churchill BM, Jayanthi RV, McLorie GA, Khoury AE. Pediatric renal transplantation into the abnormal urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 1996;10(1):113-20.
39. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351(26): 2715-2719.
40. Muntean A, Lucan M. Immunosuppression in kidney transplantation. *Clujul Med* 2013;86(3): 177-180.
41. Guía de práctica clínica. Terapia Inmunosupresora en el Trasplante Renal. CENETEC. 2009.
42. Danovith GM. Trasplante Renal. 3ra ed. Estados Unidos: Marbán; 2002
43. Thiyagarajan UM, Ponnuswamy A, Bagul A. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review. *Am J Nephrol* 2013;37:586-601.
44. Salis P, Caccamo C, Verzaro R, Gruttadauria S, Artero M. The role of basiliximab in the evolving renal transplantation immunosuppression protocol. *Biologics*. 2008;2(2):175-188.
45. Nankivell BJ. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med* 2013;363:1451-62.
46. Hricik D. Transplant Immunology and Immunosuppression: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(6):956-966.
47. Saeed B. Pediatric Renal Transplantation. *Int J Org Transplant Med* 2012;3(2):62-73.
48. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, Jungraithmayr T. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(11):2097-108.

## 18. ANEXOS

### 18.1 Hoja de recolección de datos.

"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E INMUNOGENÉTICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASPLANTE RENAL DEL 2010-2017 DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA"

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de Nac: \_\_\_\_\_ Sexo: Masculino \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_ Origen: \_\_\_\_\_

**Etiología de la ERC:**

0	No determinada	
1	Uropatía	
2	Glomerulopatía	
3	Enf. Sistémica	
4	Microangiopatías	
5	Otras	

ERC Diagnóstico \_\_\_\_\_

Tiempo en terapia sustitutiva: \_\_\_\_\_

Fecha de trasplante renal: \_\_\_\_\_

Cr basal \_\_\_\_\_

**Tipo de tratamiento sustitutivo:**

0	Prediálisis	
1	Diálisis Peritoneal	
2	Hemodiálisis	

**Comorbilidades:**

0	Si	
1	No	

0	Hipertensión arterial	
1	Enf. cardiovascular	
2	Otras	

**Tipo de trasplante renal:**

0	Vivo no relacionado	
1	Vivo relacionado	
2	Cadavérico	

**Tipo inducción:**

0	Timoglobulina	
1	Basiliximab	

**Tipo de inmunosupresión:**

0	Ciclosporina, MMF, prednisona	
1	Tacrolimus, MMF, prednisona	
2	Tacrolimus, azatioprina, prednisona	
3	Sirolimus, MMF, prednisona	
4	Ciclosporina, azatioprina, prednisona	
5	Sirolimus, azatioprina, prednisona	

**Infección:**

0	Si	
1	No	

0	Sin foco aislado	
1	Vías urinarias	

2	Vías respiratorias		
3	Sitio de la herida		
4	Bacteremia		
5	Inf. Virales		
6	GEPI		

Rechazo:

0	Si		
1	No		

0	Celular		
1	Humoral		
2	Mixto		
3	Limitrofe		

Toxicidad:

0	Si		
1	No		

0	Clínico		
1	Bioquímico		
2	Histológico		

Complicaciones quirúrgicas:

0	Si		
1	No		

Niveles de inmunosupresión:

0	Tacrolimus		
1	MMF		
2	Ciclosporina		
3	Sirolimus		

Examen de orina:

0	Infección		
1	Hematuria		
2	Proteinuria		

Proteinuria:

//

Perfil TORCH:

0	IgG CMV positiva		
1	IgM CMV negativa		
2	IgG VEB positiva		
3	IgM VEB negativa		
4	IgG TOXO positiva		
5	IgM TOXO negativa		

HLA:

Compatibilidad:

Pruebas cruzadas de linfocitotoxicidad:

0	Positiva		
1	Negativa		

Laboratorios:

Al año

Actuales

Hb	
Hto	
Plaq	
Leu	
Lin	
Neu	
Glu	
Urea	
Crea	
Au	
TGO	
TGP	
Col	
Tri	
P	
Ca	
Cl	
K	
Na	
Mg	
Ph	
HC03	
TFG	

## 18.2 Carta de dispensa

Guadalajara, Jalisco a 14 de diciembre de 2018

### CARTA DE DISPENSA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Dra. Ana Bertha Rodríguez López  
Presidenta de Comité de Ética en Investigación

Dr. José de Jesús Guerrero García  
Secretario de Comité de Ética en Investigación

Comité de ética e investigación

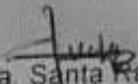
A través del presente oficio solicitamos la dispensa de la aplicación del consentimiento informado a los padres o representantes legales de los pacientes del proyecto de investigación titulado: "Características clínicas, bioquímicas e inmunogenéticas de pacientes pediátricos con trasplante renal del 2010-2017 del Hospital de Pediatría" Protocolo dirigido por la Dra. Santa Ramirez Godínez, como asesor metodológico al Dr. Juan Carlos Barrera de León y residente de nefrología pediátrica adjunta la Dra. Paloma Villegas Nicanor.

Dicha petición se sustenta ya que el estudio tiene un diseño descriptivo de orden retrospectivo y técnicamente sería muy difícil la localización de todos los pacientes por el número de expedientes que participaran, otro inconveniente es que probablemente algunos hayan fallecido lo cual provocará en los familiares revivir el proceso de duelo.

Consideramos esta posibilidad ya que se manejará la información de manera confidencial, con anonimato de los datos, identificando a los pacientes por número consecutivo y la información únicamente se utilizará con fines estadísticos para realizar el estudio.

Agradecemos su consideración. Quedamos a su órdenes.

Atentamente:

  
Dra. Santa Ramirez Godínez  
Nefróloga Pediatra

### 18.3 Dictamen de Aprobado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



#### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1302.  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ,  
GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS 17 CI 14 039 045

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 14 CEI 001 2018022

FECHA Lunes, 11 de marzo de 2019

M.E. Santa Ramírez Godínez

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E INMUNOGENÉTICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASPLANTE RENAL DEL 2010-2017 DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2019-1302-028

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
Dra. Martha Ortiz Aranda  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

Impresión