



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

“Prevalencia de rechazo de injerto mediado por anticuerpos en pacientes pediátricos trasplantados de riñón en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
NEFROLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:
MONICA VERENICE CAMARA CARRILLO

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. SANTA RAMIREZ GODINEZ
ASESOR METODOLÓGICO:
DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEON



GUADALAJARA, JALISCO, FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

R-2021-1302-077

**En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el
aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:**

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO.

MÓNICA VERENICE CÁMARA CARRILLO

**“PREVALENCIA DE RECHAZO DE INJERTO MEDIADO POR ANTICUERPOS
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRASPLANTADOS DE RIÑÓN EN LA UMAE
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO”.**

DIRECTOR DE TESIS

DRA. SANTA RAMÍREZ GODINEZ

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

ALUMNA

Dra. Mónica Verenice Cámara Carrillo

Residente de Nefrología Pediátrica
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matricula: 98333728
Teléfono: 9992569914
Correo electrónico: monica.ti.camara@gmail.com

DIRECTOR DE TESIS

Dra Santa Ramirez

Nefróloga Pediatra
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matricula: 8470723
Teléfono: 3331713613
Correo: [santanefro@yahoo.es](mailto:santaneфро@yahoo.es)

Dr Juan Carlos Barrera León

Neonatólogo
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matricula: 101047039
Teléfono: 3331378280
Correo: jcbarrer@hotmail.com

ÍNDICE

I.	Resumen	6
II.	Marco teórico y Antecedentes	7
III.	Planteamiento del problema	25
IV.	Justificación	26
V.	Objetivos	27
VI.	Material y métodos	28
	A) Tipo y diseño.....	28
	B) Universo y lugar de trabajo	28
	C) Cálculo muestral	28
	D) Criterios de selección.....	28
	E) Variables del Estudio	29
	F) Definición de variables	29
	G) Operacionalización de variables	31
	H) Desarrollo de estudio o procedimientos	33
	I) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos	34
VII.	Aspectos éticos	35
VIII.	Recursos, financiamiento y factibilidad.....	37
IX.	Resultados.....	39
X.	Discusión.....	44
XI.	Conclusiones.....	47
XII	Referencias bibliográficas.....	48
XIII.	Anexos	50
	1 Hoja de recolección de datos.....	50
	2 Carta de dispensa del consentimiento informado	51
	3 Hoja de confidencialidad	52

ABREVIATURAS

ABMR: Rechazo mediado por anticuerpos (Antibodies mediated rejection)
ADCC: Citotoxicidad dependiente de anticuerpos
CAM: Complejo de ataque de membrana
CD: Célula dendrítica.
CDC: Citotoxicidad dependiente de complemento
CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad.
CMNO: Centro Médico Nacional de Occidente.
CPA: Célula presentadora de antígeno.
CXCL: Ligando de quimiocina (Chemokine Ligand)
DC: Donador cadavérico.
DSA: Anticuerpos Donante Específicos (Donor Specific Antibodies).
DVR: Donador vivo relacionado.
ERC: Enfermedad renal crónica
ERO: Especies reactivas de oxígeno.
FDA: Administración de fármacos y alimentos (Food and drug administration).
GT: Glomerulopatía del trasplante
HLA: Antígeno Leucocitario Humano (Human Leucocitary Antigen)
ICAM: Molécula de adhesión intercelular (Intercellular Adhesion Molecule 1)
IFN: Interferón
Ig: Inmunoglobulina
IKK: Cinasa inhibidora del factor Kappa B (I Kappa B Kinase)
IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.
LRA: Lesión renal aguda
MAPK: Proteincinasa activada por mitógeno (mitogen-activated protein kinase)
MMP: Metalopeptidasa de la matriz (Matrix Metallopeptidase)
NLRs: Receptores tipo NOD (NOD like receptors).
PMAD: Productos moleculares asociados a daño.
PRA: Panel reactivo de anticuerpos
rATG: Globulina antitimocito de conejo (rATG)
RRP: receptores de reconocimiento de patrones
TLRs: Receptores tipo Toll (Toll like receptors).
TNF: Factor de necrosis tumoral (Tumoral necrosis factor)
TRIF: Interferón-B inductor de adaptadores que contienen dominios de Tirosina
UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad.
VCAM-1: Molécula de adhesión celular vascular (vascular cell adhesion molecule 1)
VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular (vascular endothelial grown factor)

I. RESUMEN ESTRUCTURADO

“Prevalencia de rechazo de injerto mediado por anticuerpos en pacientes pediátricos trasplantados de riñón en la UMAE Hospital de pediatría CMNO”

Antecedentes: El objetivo principal en el manejo de los pacientes receptores de trasplante renal, es mantener el estado de inmunosupresión adecuado para evitar la presentación de un rechazo inmunológico del injerto. El rechazo activo mediado por anticuerpos es una de las causas más frecuentes de disfunción del injerto en el periodo postrasplante temprano, además de representar una causa importante de disminución en su sobrevivencia, sin embargo, en México son escasos los reportes de la prevalencia de este evento, sobre todo en lo referente a la población pediátrica.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo. Todos los niños con trasplante renal que hayan sido trasplantados en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO. Se solicitó en el archivo médico el listado de pacientes con diagnóstico de “rechazo de injerto”, “rechazo humoral”, “rechazo agudo de injerto”, “rechazo agudo humoral” “rechazo mediado por anticuerpos” de Enero 2018 a Diciembre 2020, posteriormente, con el número de afiliación, se revisaron los expedientes electrónicos. En una hoja de captura se vaciaron los datos necesarios para la investigación, los cuales fueron analizados.

Resultados: Se estudiaron 103 pacientes que recibieron un trasplante de riñón en un período de 3 años, de estos, 2 fueron excluidos, quedando 101 pacientes. De ellos, 15 pacientes presentaron rechazo agudo catalogado por biopsia de injerto renal, con 1 (6.6%) clasificado como rechazo celular, 3 (20%) clasificados como rechazo mixto y 11 (73.3%) catalogados como rechazo mediado por anticuerpos, representando un 10.9% de los pacientes trasplantados, de los cuales 8 (72.7%) recibieron trasplante de donador vivo relacionado y 3 (27.3%) lo recibieron de donador cadavérico. Se encontró una distribución equitativa por género, hubo un total de 6 (54.5%) pacientes del género masculino y 5 (45.4%) del género femenino. El rango de edad fue de 7 a 19 años, con una media de 13 años.

Conclusión: La prevalencia de rechazo mediado por anticuerpos en pacientes pediátricos de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO fue de 10.9%.

II. MARCO TEÓRICO

Las enfermedades renales constituyen uno de los grandes problemas de salud que enfrenta la humanidad hoy día. Afecta entre 6% y 12% de la población mundial y su prevalencia aumenta cada año entre 4% y 5%.

La prevalencia en edad pediátrica no está bien definida, sobre todo porque la enfermedad renal crónica (ERC) se define como un proceso continuo más que como un cambio discreto en la función renal, haciendo difícil el estudio de la epidemiología. A pesar de estas limitaciones, la prevalencia de ERC en la población pediátrica se estima en 11-12 por millón de población relacionada con la edad para las etapas 3-5, mientras que la prevalencia es ~55-60 de población relacionada con la edad. (1) El tratamiento consiste tratar la causa siempre que sea posible y en medidas de nefroprotección y manejos conservadores. Los tratamientos farmacológicos (suplementos vitamínicos, quelantes de potasio y de fósforo, eritropoyetina, hormona del crecimiento, etc.) se van adaptando según la vigilancia clínica y biológica. La evolución hacia la insuficiencia renal terminal plantea la necesidad de una depuración extrarrenal (hemodiálisis o diálisis peritoneal) o de un trasplante renal, que debe ser prioritario siempre que sea posible. (2) El trasplante de riñón es el tratamiento de elección para la ERC en etapa 5. El riesgo de muerte para los receptores de trasplante de riñón es menos de la mitad del de los pacientes en diálisis. (3)

En nuestro país, de acuerdo con el Registro Nacional de Trasplantes, se han realizado 9240 trasplantes renales desde el año 2017 (3180 en el año 2017, 3121 en el año 2018 y 2939 en el año 2019). De ellos, 2844 trasplantes fueron de donante cadavérico y 6396 trasplantes fueron de donante vivo relacionado. (4)

Las complicaciones que pueden tener lugar tras el trasplante renal se consideran en función de la cronología postrasplante: El **período precoz** postrasplante renal hace referencia a las primeras 12 semanas tras la cirugía. El periodo precoz puede dividirse a su vez en dos: primera semana postrasplante o **postrasplante inmediato**, en el que predominan las complicaciones relacionadas con la cirugía y de la segunda semana al tercer mes o **postrasplante temprano**, en

el que prevalecen complicaciones inmunológicas y médicas. El desarrollo de complicaciones, así como su diagnóstico y tratamiento precoz, va a influir en la supervivencia del injerto y del paciente tanto a corto, como a medio y largo plazo. De todas ellas, la disfunción del injerto es la complicación más frecuente tras el trasplante renal. Su etiología y diagnóstico diferencial varían en función del momento de presentación y la causa puede ser intrínseca, prerrenal o postrenal. (5) En el periodo de postrasplante temprano el **rechazo agudo**, ya sea mediado por células o anticuerpos es una de las causas más frecuentes de disfunción de injerto.

1.- RECHAZO AGUDO

Un episodio de rechazo agudo es consecuencia de una respuesta inmune del huésped para destruir el injerto. Es de origen celular (linfocitos) y / o humoral (anticuerpos circulantes). El diagnóstico de rechazo agudo es de sospecha clínica y confirmación histológica. La sospecha clínica puede estar dada por un episodio de lesión renal aguda (LRA) sin claro factor identificable, o la falta de recuperación de la función renal luego de corregidos otros factores. El rechazo agudo no tratado inevitablemente da como resultado la destrucción del injerto. (3).

1.1.- Inmunobiología del rechazo agudo

La respuesta aloinmune comprende cinco fases bien caracterizadas: (6)

1. Injuria isquemia–reperfusión.
2. Presentación de antígenos.
3. Activación de la célula T.
4. Funciones efectoras.
5. Rechazo del injerto.

1.1.1.-Injuria isquemia–reperfusión

La injuria isquemia–reperfusión corresponde al daño ocasionado al injerto desde la obtención hasta el trasplante del órgano, la disminución en el aporte metabólico en un órgano isquémico y la respuesta inflamatoria desencadenada (tanto por la isquemia como por la reperfusión) son, en líneas generales, las causas de este trastorno.

La respuesta endotelial inicial a la isquemia aguda comprende la sensibilización a múltiples mediadores de la vasoconstricción (renina, angiotensina II, tromboxano A2 y endotelina 1) para mantener la perfusión tisular, sin embargo, por la gravedad de la isquemia, rápidamente se inicia el metabolismo anaeróbico que genera la acumulación de ácido láctico y la acidosis correspondiente. Esto lleva a la inestabilidad de la pared lisosomal, produciendo la liberación de su contenido intracelular, y a la inhibición de la bomba Na/K ATPasa, produciendo edema intracelular.

En la reperfusión se produce rápida corrección del nivel de oxígeno tisular y la normalización del pH extracelular, se produce un aumento en la concentración intracelular de calcio que activa las calpaínas y se dispone de una gran cantidad de oxígeno que permite la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) que pueden generar la apertura de los poros de transición mitocondrial que lleva a apoptosis y muerte celular.

Con respecto a la respuesta inflamatoria desencadenada, esta comprende la instauración de la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adquirida.

En la respuesta inmune innata, la estrategia de reconocimiento está basada en los mecanismos usuales de identificación de estructuras típicas, el sistema inmune reconoce moléculas endógenas (liberadas por las células expuestas a la isquemia) que reciben el nombre de patrones moleculares asociados al daño (PMAD), que en este caso corresponden a proteínas inducidas por estrés.

Para el reconocimiento de los PMAD, las células efectoras de la respuesta inmune innata (neutrófilos, macrófagos, Natural Killer, células dendríticas) utilizan diversos

receptores moleculares que pueden estar asociados a las células o encontrarse solubles, que reciben la denominación de receptores de reconocimiento de patrones (RRP), los RRP asociados a las células más significativos son los receptores tipo Toll (TLRs), los receptores tipo NOD (NLRs) y los receptores depuradores. Entre los receptores solubles se encuentran las pentraxinas y el complemento.

Los TLRs, se acoplan a la proteína MyD88 directamente o se acoplan a un complejo coestimulador denominado TRIF/TIRAP que permiten la activación de la vía p38/MAPk generando la inducción de genes que permitirán la producción de diversas quimiocinas inflamatorias (CXCL1, CXCL2), citocinas (IL-10, IL-12, IL-1 α , IL-1 β), moléculas de remodelación celular (MMP-3) y moléculas de adhesión celular (VCAM-1). La activación de la vía IKK y NF- κ B también puede ser estimulada por los TLRs (IL-1B, IL-6), y moléculas de adhesión celular (ICAM1, SELE, SELP). La presente cascada inflamatoria producirá inflamación aguda con la consecuente acumulación de leucocitos (neutrófilos, macrófagos) y proteínas plasmáticas (complemento, anticuerpos circulantes y pentraxinas/defensinas) en el injerto renal y a nivel sistémico generando fiebre, disfunción cardiovascular y trombosis.

Entre los NLRs, los NOD1/NOD2, presentan un proceso de auto oligomerización que activan el complejo RIP2/RICK activando las vías IKK/NF- κ B y p38/MAPk con la consecuente expresión de citocinas inflamatorias (IL-6, CXCL1, CXCL3, iNOS, Cox-2), con el reclutamiento de neutrófilos que producirán daño tisular directo; y los NLRp, que forman un complejo denominado inflamosoma por el reclutamiento de caspasa-1, llevando a la escisión de las moléculas IL-1 β y pro IL-18 en sus formas activas.

Una vez se desarrolla la activación de células presentadoras de antígenos (CPA) se produce la migración de las células dendríticas (CD) a los ganglios linfáticos regionales donde interactúan con linfocitos T para regular su función. Hay dos subpoblaciones específicas, las mieloides “convencionales” (CDm) y plasmacitoides (CDp), las CDm migran a los órganos linfáticos secundarios para estimular los CD4+ y la consecuente presentación de antígenos para el inicio de la respuesta adaptativa y las CDp reconocen diversos ácidos nucleicos produciendo INF α , que desempeña un relevante papel en el desarrollo de la tolerancia inmunológicas al estimular linfocitos T reguladores (Th).

1.1.2.- Presentación de antígenos

La respuesta inmune adaptativa inicialmente requiere la captura del antígeno por parte de las CPA para que lo procese y presente a los linfocitos T por medio del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), la mayoría de los linfocitos T únicamente reconocerán un antígeno si se encuentra acoplado al CMH en la superficie de las CPA.

El CMH es un conjunto especializado de proteínas de la superficie celular que permiten el reconocimiento de antígenos. En humanos se conoce como sistema de Antígeno Leucocitario Humano (HLA). Se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 y se divide en clase I y clase II. El HLA de clase I se encuentra en todas las células nucleadas y plaquetas, comprenden varios grupos HLA-A a HLA-G, pero las más relevantes clínicamente o clásicas son HLA-A, HLA-B y HLA-C. El de clase II en las células presentadoras de antígeno y en células endoteliales durante la inflamación. Los grupos clínicamente más relevantes son HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR (7). Generalmente, pero no de forma exclusiva, el HLA de clase I presenta antígenos intracelulares y el de clase II presenta antígenos extracelulares (7).

Los Linfocitos TCD4+ (helper) reconocen los antígenos asociados a HLA clase II y los linfocitos T CD8+ (Citotóxicos) reconocen los antígenos asociados a HLA clase I. Así que las CPA, capturan antígenos, los procesan y los expresan acoplados al CMH a los T CD4+. Las células dendríticas permitirán la activación de células T nativas, y los macrófagos y linfocitos B presentarán antígenos a los linfocitos ya diferenciados en la fase efectora de la inmunidad celular y humoral respectivamente.

El procesamiento antigénico corresponde a la introducción de una proteína exógena procesada en el citosol intracelular de la CPA, la degradación de estas proteínas en péptidos que se unirán a las moléculas del CMH y la expresión en la superficie para el respectivo reconocimiento antigénico y activación celular.

1.1.3.- Activación de célula T

La activación de la célula T ocurre en los órganos linfoides secundarios, en donde encuentran los antígenos presentados por células dendríticas maduras. Los linfocitos T circulantes nativos se detienen en el órgano linfoide específico una vez encuentran el antígeno para el cual expresan el receptor específico. El reconocimiento antigénico induce las siguientes respuestas al Linfocito T: Secreción de citocinas, proliferación, y diferenciación a células efectoras o de memoria.

Hay tres vías para la activación de las células T aloreactivas: La directa, la indirecta y la semidirecta. En la vía directa se produce la activación directamente por el CMH del injerto sin necesidad de ser procesado por las CPA del receptor, en la vía indirecta se produce la activación por medio del procesamiento de CMH del donante por parte de las CPA del receptor; es decir, la respuesta de los linfocitos T frente al injerto se inicia en los órganos linfáticos secundarios por parte de las CPA del donante (vía directa) o las CPA del receptor, que migran al injerto y retornan para expresar cualquier péptido encontrado (vía indirecta). En la vía semidirecta, se produce un fenómeno descrito como trogocitosis, que consiste en la presentación de moléculas de HLA del donante por parte de las células del receptor adquiridas por contacto directo (sinápsis inmunológica).

1.1.4.- Funciones efectoras

Los LT CD4+ se diferencian en células efectoras productoras de citocinas (helper) y los LT CD8+ al madurar se denominan linfocitos T citotóxicos que atacan a las células nucleadas del injerto. T CD4+, estos se diferencian en Th1, Th2, Th17, Th reguladores (Treg). Los Th1 producen citocinas inflamatorias (IFN γ , IL-2) que favorecen una respuesta inmune celular, Th2 producen citocinas inflamatorias (IL-4, IL-6 e IL-13) que favorecen una respuesta inmune humoral, Th-17 promueven la inflamación secretando IL-17, lo que estimula la producción de factores quimiotácticos de neutrófilos por células epiteliales y también promueven la formación de órganos linfoides terciarios, y los Treg pueden desempeñar un papel en el desarrollo de tolerancia al disminuir la respuesta efectora en modelos animales de trasplante.

Una vez que los linfocitos B nativos reconocen un péptido foráneo, especialmente moléculas del CMH, las va a presentar a los linfocitos T activados previamente por las CPA, facilitando la diferenciación de estos en los órganos linfoides secundarios. También se diferenciará en plasmocito que producirá anticuerpos que permitirán la activación de complemento, activación de neutrófilos, macrófagos y NK, y algunos residirán tanto en órganos linfoides primarios como en el injerto, produciendo permanentemente anticuerpos tipo IgG (Linfocito B de memoria).

La generación de células T y B de memoria permitirá disminuir el riesgo de infecciones posterior al trasplante, pero pueden ser la fuente de producción de aloanticuerpos.

1.1.5.- Rechazo del injerto

Se ha clasificado el rechazo según las características histológicas y con un correlato patogénico en rechazo celular y humoral (8). Siendo la principal causa de pérdida de los injertos el rechazo humoral crónico.

Hasta antes de la clasificación de BANFF del año 2017, también se clasificó por mucho tiempo de acuerdo con el tiempo transcurrido desde el momento del trasplante en 3 categorías: Hiperagudo, agudo o crónico.

Rechazo hiperagudo: ocurre de 24 horas a unos días después del trasplante y puede deberse a mecanismos de inmunidad celular o mediados por anticuerpos (7). Se caracteriza por la trombosis vascular que ocurre inmediatamente posterior al trasplante y se ocasiona por la presencia de anticuerpos circulantes preformados en el receptor. La presencia de anticuerpos preformados frente al CMH o diversos péptidos endoteliales aun no identificados con claridad, genera la activación clásica del complemento con el consecuente daño endotelial que estimula inflamación (migración de células efectoras y liberación de múltiples citocinas) y trombosis (Liberación de factor de Von Willebrand, disminución de la concentración de proteoglucanos de heparán sulfato endotelial y estimulación de producción de factor tisular con la consecuente agregación plaquetaria) (8).

Rechazo agudo: Se caracteriza por la lesión al parénquima renal que ocurre más frecuentemente de días a semanas posterior al trasplante (aunque se puede presentar en cualquier momento), y es ocasionado por las células efectoras de la respuesta inmune y anticuerpos circundantes. Suele dividirse entre celular y humoral (8).

Rechazo celular agudo: Es ocasionado por las células T CD4+ y T CD8+ a nivel de las células endoteliales y las diversas células del parénquima renal.

La liberación de citocinas (IFN γ y TNF) por parte de los linfocitos T CD4+ genera apoptosis y estimula a las células tubulares para la liberación de quimiocinas (CCL2, CCL5 y CX3CL1), este mecanismo es conocido como respuesta de hipersensibilidad retardada porque la estimulación es generada por linfocitos Th pero los mecanismos efectores no son específicos.

Las células T CD8+ liberan perforinas, las cuales perforan las membranas de las células endoteliales y granzimas A y B, y la proteína ligando Fas que inducen apoptosis por la vía de las caspasas. Las células endoteliales lesionadas se pueden diferenciar en miofibroblastos mesenquimales primitivos que promueven fibrosis intersticial.

Rechazo humoral activo (antes agudo): La unión de diversos aloanticuerpos con aloantígenos, principalmente moléculas del CMH y células del endotelio vascular, genera lesión endotelial, inflamación y oclusión vascular. Estos aloanticuerpos se denominan anticuerpos donante específicos (DSA donor specific antibodies). Predomina la migración de neutrófilos y macrófagos, que lisan células endoteliales y facilitan la expresión de moléculas procoagulantes. En la histología típica, se muestra una acumulación, de neutrófilos y monocitos en capilares peritubulares y glomerulares, la tubulitis y la endarteritis suelen ser mínimas.

Los neutrófilos generan injuria tisular al secretar quimiocinas como CXCL 1, 2, 3 y 8, uniéndose a las células endoteliales, interactuando con proteínas como la molécula 1 de adhesión celular (ICAM-1) y la posterior degranulación de su contenido.

Los macrófagos migran en respuesta a citocinas inflamatorias como IL-1 e IL-6. La liberación de gránulos con ERO causa injuria en el endotelio vascular y en el parénquima.

El descubrimiento de depósitos de C4d en los focos de capilaritis peritubular genera evidencia indirecta de la unión de anticuerpos donante específicos con diversas moléculas del CMH u otras moléculas del endotelio vascular que permiten la activación de la vía clásica del complemento, con la consecuente formación del complejo de ataque de membrana (CAM) y lisis celular directa, la liberación de fragmentos de quimocinas, como C3a y C5a y la activación de células endoteliales con la consecuente liberación de diversas moléculas de adhesión como E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1.

El complemento promueve la lesión isquemia-reperfusión, la formación de DSA, la diferenciación y activación de linfocitos T y contribuye a la disfunción crónica del injerto.

Rechazo crónico: Se caracteriza por la lesión del parénquima renal, que ocurre insidiosamente entre meses a años posterior al trasplante, puede estar precedido por episodios de rechazo agudo y aun no es clara su etiología precisa, hay factores relacionados con factores inmunológicos (rechazo crónico mediado por anticuerpos, glomerulopatía del trasplante y fibrosis intersticial/atrofia tubular) y fenómenos no inmunológicos (hipertensión arterial, exposición a anticalcineurínicos o inhibidores de mTOR).

Se ha descrito con frecuencia la oclusión arterial como resultado de la secreción de diversas citocinas que estimulan la proliferación de linfocitos T y células del endotelio, entre las citocinas más estudiadas se encuentra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que estimula el reclutamiento de diversas células presentadoras de antígeno y linfocitos T por medio de la activación de semaforinas y neuropilinas expresadas en su superficie.

En el rechazo crónico mediado por anticuerpos se han descrito cambios morfológicos como doble contorno de la membrana basal glomerular, multilaminación severa capilar peritubular o fibrosis intimal arterial.

Se han encontrado una gran cantidad de aloanticuerpos frente a componentes de las membranas celulares y tejidos conectivos (colágeno, agrina), antígenos desnaturalizados extracelulares del endotelio (receptor angiotensina tipo 1, nucleolina) y moléculas de tejidos celulares (vimentina, miosina, tubulina y nucleolina) que favorecen los fenómenos de fibrosis intersticial.

1.2.- Diagnóstico de rechazo. Clasificación de Banff (8)(9)(10).

El diagnóstico de rechazo es histológico, utilizando los criterios de Banff. Dicha clasificación se revisa cada 2 años (8), la última actualización se realizó en el año 2019 (9). Esta clasificación tiene un correlato patogénico y pronóstico. Es así que la clasificación de rechazo con un criterio temporal en hiperagudo, agudo y crónico se ha sustituido por la clasificación de Banff.

La biopsia renal debe realizarse ecoguiada en tiempo real, se considera una muestra como adecuada cuando contiene al menos 10 glomérulos y al menos 2 arterias, mientras que el requerimiento mínimo son 7 glomérulos y una arteria.

Se deben realizar todas las técnicas con microscopia óptica, inmunofluorescencia para Ig y complemento, C4d ya sea por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica y microscopia electrónica. Se reconocen 2 categorías histológicas en Banff: el rechazo mediado por células y el rechazo mediado por anticuerpos, agregando el término rechazo mixto cuando coexisten ambos

1.2.1. Rechazo mediado por células T

El rechazo mediado por células T se caracteriza por infiltración fundamentalmente de macrófagos y linfocitos en el túbulo-intersticio. Según la clasificación de Banff las principales lesiones diagnósticas de rechazo agudo mediado por células T incluyen la **inflamación intersticial** (i), la **tubulitis** (t) y la **arteritis de la íntima** (v).

Dentro de la categoría de rechazo mediado por células T encontramos el rechazo agudo y crónico. El principal diagnóstico diferencial del infiltrado túbulo intersticial es la nefropatía por polioma virus.

1.2.2. Cambios limítrofes (borderline)

Se diagnostican cuando la inflamación intersticial y/o tubulitis son de grado leve y no alcanzan el umbral para el diagnóstico de rechazo (t1, t2, t3, inflamación intersticial). Estas son sospechosas de rechazo agudo, pero no específico y pueden observarse en otras condiciones.

1.2.3. Rechazo mediado por anticuerpos

Existen 3 categorías de cambios mediados por anticuerpos: C4d sin rechazo, rechazo mediado por anticuerpos agudo y rechazo mediado por anticuerpos crónico.

1.2.3.1.- *Rechazo agudo/activo mediado por anticuerpos*

Para realizar diagnóstico se requieren los siguientes 3 pilares en forma concomitante: Lesiones histológicas (una o más), evidencia latente de interacción entre anticuerpos endotelio (una o más), evidencia serológica.

En caso de presentar 2 de 3 pilares se clasifica como sospecha de rechazo agudo mediado por anticuerpos.

-Lesiones histológicas: La lesión histológica fundamental es la inflamación de la microcirculación manifestada por **glomerulitis (g)**, **capilaritis peritubular (ptc)** y **microangiopatía trombótica**. También puede observarse frecuentemente necrosis tubular aguda y más raramente arteritis intimal.

-Interacción actual o reciente de los anticuerpos con el endotelio: incluye la presencia de C4d en capilares peritubulares, la inflamación microvascular moderada dada por la suma de glomerulitis y capilaritis con una puntuación mayor a 2 ($g + cpt \geq 2$) y la expresión aumentada de transcritos de activación endotelial u otro marcador de activación endotelial. La presencia de cualquiera de ellos es válida como criterio diagnóstico.

-Anticuerpos donante específico: pueden estar dirigidos contra moléculas HLA o no HLA del endotelio. Los anticuerpos HLA donante específico constituyen el 90% de los ADE responsables de los rechazos mediados por anticuerpos. Pueden estar dirigidos contra moléculas de HLA clase I o HLA de clase II.

El rechazo agudo/activo se clasifica en 2 diferentes fenotipos de acuerdo con la clínica, la histología y la determinación de anticuerpos (3) (8) (9):

- El fenotipo 1/**rechazo precoz**: ocurre en pacientes sensibilizados, durante los **primeros 3 meses postrasplante**, generalmente C4d positivo y responde al tratamiento, aunque aumenta la probabilidad de rechazo humoral crónico.
- El fenotipo 2/**rechazo tardío**: ocurre generalmente **luego del primer año**, en pacientes sin ADE pretrasplante y generación de ADE anti-HLA de novo, usualmente es C4d negativo y está asociado a la no adherencia al tratamiento farmacológico, con peor respuesta al tratamiento

1.2.3.2.- *El rechazo agudo/activo subclínico*

Hace referencia al hallazgo en las biopsias de seguimiento de la histología característica de rechazo agudo, en ausencia de disfunción del injerto.

1.2.3.3.- *Rechazo mediado por anticuerpos crónico activo*

Constituye una de las causas principales de pérdida de los injertos, y se asocia a mal pronóstico. La característica que permite el diagnóstico es el hallazgo histológico de la **glomerulopatía del trasplante (GT)**. La GT se diagnostica en etapas avanzadas por microscopía óptica por la aparición de dobles contornos y expansión de la matriz mesangial. Los cambios preceden a cualquier manifestación clínica. En la microscopía electrónica se aprecia la multilaminación de la membrana basal capilar y/o engrosamiento y duplicación de la membrana basal glomerular. Desde el punto de vista clínico cursa en 2 etapas. Una etapa subclínica sin alteraciones en la función renal ni proteinuria, cuyo único hallazgo es la GT en las biopsias de protocolo y una segunda etapa clínica, caracterizada por disfunción crónica del injerto, con proteinuria e hipertensión arterial.

Los pacientes con rechazo crónico pueden asociar elementos de daño activo en la microcirculación mediada por anticuerpos, conocido como *rechazo crónico activo*, que se define por la presencia concomitante de:

- Evidencia histológica de daño tisular crónico como:

- Glomerulopatía del trasplante, si no hay microangiopatía crónica.
- Delaminación severa de la membrana basal de los capilares peritubulares (en la microscopia electrónica).
- Fibrosis de la íntima arterial de inicio reciente, descartando otras causas;
- Evidencia de interacción de anticuerpos (actual o reciente) dado por cualquiera de los siguientes:
 - C4d en los capilares peritubulares.
 - Inflamación de la microcirculación moderada.
 - Marcadores moleculares (endothelial-associated transcripts).
- Evidencia de anticuerpos donantes específico (HLA y no HLA)

2.- DESENSIBILIZACION: Enfoques terapéuticos para la inmunomodulación de pacientes sensibilizados a HLA (11) (12) (13)

El concepto de desensibilización se ha expandido de solo dirigirse a **aloanticuerpos** (IgIV / inmunoadsorción / plasmaféresis) a dirigirse a las **fuentes de anticuerpos** (es decir, células B con rituximab o células plasmáticas con inhibidores del proteasoma) o las **funciones efectoras asociadas con la unión de anticuerpos** (es decir, activación del complemento con eculizumab). Es posible que la desensibilización óptima no se logre dirigiéndose a un solo paso, sino dirigiéndose a varios pasos para controlar la respuesta humoral preexistente / en curso / de rebote en pacientes sensibilizados.

- **Inmunoglobulina intravenosa (IgIV):** La IgIV afecta los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, regulando la mayoría de los componentes del sistema inmunológico, incluidos los anticuerpos, complementos, citocinas, la mayoría de las células inmunitarias y sus receptores. Aún no se conocen bien los mecanismos precisos de la modulación inmunitaria. Varios mecanismos incluyen su efecto inhibitor sobre las células B y la proliferación

de células T, regulación positiva de citocinas antiinflamatorias Th2 y bloqueo antiidiotípico de aloanticuerpos, y aclaramiento mejorado de IgG patógena a través del bloqueo de los receptores FcR. La mayoría de los protocolos utilizan dosis altas de IgIV (2g / kg) o dosis bajas de IgIV en combinación con recambio plasmático. También se ha demostrado que el uso de IgIV por sí sola no es suficiente para mantener niveles bajos de anticuerpos anti-HLA y está asociado con el rebote de anticuerpos postrasplante con rechazo mediado por anticuerpos (ABMR).

- **Rituximab:** Anticuerpo monoclonal específico para CD20. Se ha demostrado la eficacia de la combinación de dosis altas de IgIV y rituximab para reducir los anticuerpos anti-HLA y mejorar las tasas de trasplante en pacientes sensibilizados. El uso de IVIg + rituximab ± plasmaféresis ofrece resultados aceptables y mejora la supervivencia a largo plazo del paciente en comparación con permanecer en diálisis, especialmente para pacientes con DSA de intensidad baja a moderada.
- **Bortezomib:** inhibe el proteasoma 26s que finalmente conduce a la apoptosis de las células plasmáticas. Actualmente, los datos limitados sobre la eficacia y los efectos adversos (fatiga, anorexia, insomnio, anemia, trombocitopenia, neuropatía periférica) significativos limitan el entusiasmo por la incorporación de este fármaco en la mayoría de los protocolos de desensibilización.
- **Tocilizumab:** Es un anticuerpo monoclonal humanizado que está aprobado por la Administración de fármacos y alimentos (FDA) para la artritis reumatoide moderada a grave, la artritis idiopática juvenil sistémica (SJIA) y la artritis idiopática juvenil poliarticular. Es un antagonista del receptor de IL-6, antagoniza tanto las formas solubles como las unidas a la membrana del

receptor de IL-6, lo que produce la inhibición de las vías clásica y transeñalización.

La IL-6 es una citocina fundamental para numerosas vías inflamatorias e inmunomoduladoras y es esencial para el mantenimiento de las defensas del huésped. Es una de las principales citocinas involucradas en la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas. Además, estimula a los Linfocitos Th17 incrementando la inflamación y el rechazo de injerto e inhibe la generación de Linfocitos Treg.

Al dirigirse a la vía IL-6 / IL-6R, es probable que se reduzca la producción de anticuerpos y aumente las células Treg (CD4 +, CD25 +, FoxP3 +).

- **Endopeptidasa de IgG:** es una enzima bacteriana producida por *Streptococcus pyogenes* que escinde las cuatro subclases de IgG humana. La rápida inactivación de moléculas de IgG inhibe tanto la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) como la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). La enzima aislada podría tener un gran impacto en muchas enfermedades autoinmunes mediadas por anticuerpos y trasplantes. Los datos iniciales son prometedores y muestran la eliminación completa de los DSA antes de un trasplante incompatible con la prevención del ABMR temprano.
- **Eculizumab:** Anticuerpo monoclonal que se une a la proteína C5 de la cascada del complemento, inhibiendo su escisión a C5a y C5b y la formación del complejo de ataque de membrana C5b-9. Dado que existen otros mecanismos de daño al injerto, además de la activación del complemento, el Eculizumab es útil mejorando los resultados a corto plazo en pacientes que desarrollaron niveles bajos de DSA, pero no ofrece beneficio en pacientes con niveles persistentemente altos.

- **Belatacept:** Es un conjugado de IgG1 humanizado anti-CD80/CD86 con CTLA4 (CTLA4-Ig) que bloquea la coestimulación de células T. Belatacept fue aprobado por la FDA para la prevención del rechazo en pacientes con trasplante renal.

Los datos recientes revelaron un beneficio significativo de belatacept en la reducción de la generación de DSA de novo en comparación con los pacientes mantenidos con terapia basada en ciclosporina.

Su posible efecto como agente desensibilizador aun está en estudio.

3.- TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN TRASPLANTE RENAL

La terapia de inducción es una terapia inmunosupresora que se administra en el momento del trasplante para reducir el riesgo de rechazo del aloinjerto. La estrategia más comúnmente utilizada utiliza anticuerpos bloqueadores del receptor de interleucina (IL) 2 (Basiliximab) o que agotan las células T (Timoglobulina [rATG]) en combinación con dosis más bajas de agentes convencionales.(14)

Tipos de inmunosupresores (15)

- Anticuerpos antilinfocitos: incluyen anticuerpos policlonales y monoclonales. Los anticuerpos policlonales contienen anticuerpos contra una amplia variedad de antígenos de superficie de células T humanas, incluidos los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). La timoglobulina es un agente inmunosupresor policlonal que se genera en conejos. Aunque no existe una formulación genérica, se la conoce comúnmente como globulina antitimocítica de conejo o rATG. Otro anticuerpo policlonal, Atgam, es una solución de gammaglobulina purificada. Se obtiene por inmunización de caballos con timocitos humanos.

- Antagonistas del receptor de IL-2: Deroga la actividad de IL-2 mediante la administración de anticuerpos anti-receptor de IL-2. El único anticuerpo del receptor de IL-2 que está disponible es basiliximab.

El enfoque para seleccionar la terapia inmunosupresora de inducción en el trasplante renal depende del riesgo del receptor de desarrollar un rechazo agudo (16):

- Alto riesgo de rechazo - Existe evidencia sustancial de que la globulina antitimocítica de conejo (rATG) -Timoglobulina es superior a los anticuerpos del receptor de interleucina (IL) 2 y al placebo entre los pacientes con alto riesgo inmunológico que reciben regímenes inmunosupresores concurrentes. Dosis acumulada de 2 mg/kg en 3 días. Se administra si, en el momento de la presentación, el recuento de glóbulos blancos es superior a 2000/microL y el recuento de plaquetas es superior a 75.000 / microL

- Menor riesgo de rechazo:se recomienda usar antagonista del receptor de IL-2 basándose en estudios que han mostrado tasas similares de rechazo agudo, supervivencia del paciente y del injerto e infección con antagonistas del receptor de rATG-Timoglobulina y de IL-2. Se administra 20 mg en > 30 kg o 10 mg en <30 kg.

Se encontraron pocos estudios de los últimos 5 años que determinaran la prevalencia de rechazo mediado por anticuerpos. En el año 2016, M. Lorent y colaboradores elaboraron la Cohorte Europea de Epidemiología del trasplante renal, en la que se incluyó a 13394 adultos, encontrando que 16.2% de los receptores presentó al menos un episodio de rechazo agudo en el primer año postrasplante. (17). En el año 2017, Mohsen y colaboradores, determinaron la prevalencia, causas y complicaciones de rechazo agudo de injerto, en un estudio retrospectivo de 37 años con 2557 pacientes, en donde la prevalencia de rechazo agudo fue de 34.9%. (18) En latinoamérica se realizó en Cuba en el año 2016, un trabajo de investigación que clasificó los resultados de las biopsias realizadas a pacientes trasplantados durante 6 años, encontrando rechazo mediado por anticuerpos en 11.23%. (19)

Estas investigaciones se han llevado a cabo en su mayoría en adultos, y pocos han sido realizados en menores de 18 años. En Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) no se han elaborado protocolos que proporcionen dicha información en la población pediátrica, es por esto que se decidió elaborar el actual trabajo de investigación cuyo aporte fundamental radica en originar los primeros datos para el hospital en pacientes menores de 18 años, a partir de los cuales se podrán realizar más trabajos de investigación afines.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de rechazo de injerto mediado por anticuerpos en pacientes pediátricos trasplantados de riñón en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO?

Aunque se ha referido una prevalencia baja de rechazo de injerto mediado por anticuerpos en pacientes no sensibilizados, ésta aumenta de forma muy importante en pacientes de alto riesgo, como pacientes previamente sensibilizados, en quienes puede alcanzar de un 10 a un 35%. Esta cifra es alarmante, pues el rechazo de injerto mediado por anticuerpos es el principal factor de riesgo para pérdida del injerto renal en el primer año postrasplante, además de que todo rechazo mediado por anticuerpos no tratado culmina en la pérdida del injerto renal.

En México existen escasos datos que aporten la prevalencia de este evento en la población pediátrica.

IV. JUSTIFICACIÓN

El rechazo mediado por anticuerpos es la mayor causa de disfunción y pérdida del injerto después del trasplante renal.

En el hospital de pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente no se tienen datos actuales referentes a la prevalencia de esta patología. Por lo que conocer la prevalencia del rechazo humoral permitirá establecer medidas orientadas a prevenir dicho rechazo, con lo que de forma paralela se evitaría la progresión del daño renal que condicione finalmente la pérdida del injerto.

Es importante considerar que, para el diagnóstico de certeza de rechazo humoral, es necesaria la realización de biopsia renal para la confirmación histopatológica. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes con disfunción de injerto cuyos padres no aceptan la realización de una biopsia renal, por lo que no se puede clasificar de forma objetiva el tipo de rechazo. Además, existe el rechazo subclínico, en el que los pacientes no presentan signos o síntomas, por lo que es probable que exista un número desconocido de niños que hayan cursado con rechazo humoral y que no haya sido diagnosticado.

La elaboración de este estudio es factible pues se realizará en un Centro Médico de tercer nivel con servicio de Nefrología Pediátrica, en el que se realizan trasplantes renales, se realizan y procesan biopsias de injerto renal y se da seguimiento a pacientes trasplantados en hospitalización y consulta externa.

V. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la prevalencia de rechazo de injerto mediado por anticuerpos en pacientes pediátricos trasplantados de riñón en la UMAE Hospital de pediatría CMNO.

Objetivos específicos

- Determinar las características clínicas y sociodemográficas de pacientes trasplantados de riñón.
- Determinar las características clínicas y sociodemográficas de pacientes con rechazo de injerto mediado por anticuerpos
- Identificar la prevalencia de rechazo de injerto renal mediado por anticuerpos de acuerdo con el género.
- Determinar el periodo de tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la presentación del rechazo de injerto mediado por anticuerpos.
- Establecer la relación entre los esquemas de inmunosupresión y la presencia de rechazo de injerto mediado por anticuerpos.
- Evaluar la relación entre el número de antígenos HLA compartidos y la presencia de rechazo de injerto mediado por anticuerpos.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

- a. **Tipo y diseño:** Retrospectivo. Transversal. Descriptivo.

- b. **Universo de estudio:** Todos los niños con trasplante renal que fueron trasplantados en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

- c. **Población de estudio:** Todos los niños que fueron sometidos a trasplante renal en el período de Enero de 2017 a Diciembre de 2020 que presentaron un evento de rechazo, catalogado como rechazo mediado por anticuerpos.

- d. **Cálculo muestral:** No probabilístico por conveniencia. Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos, del servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo comprendido de Enero de 2017 a Diciembre de 2020.

- e. **Criterios selección**

Criterios de Inclusión:

Pacientes portadores de trasplante renal y que fueron diagnosticados con rechazo mediado por anticuerpos en el periodo de Enero de 2017 a Diciembre de 2020.

Criterios de exclusión:

Pacientes que tuvieron diagnóstico de disfunción de injerto de causa diferente al rechazo mediado por anticuerpos.

Pacientes sensibilizados con trasplante previo

Pacientes que fueron trasplantados en un hospital diferente al Hospital de pediatría del CMNO.

g) Definición conceptual de variables

Rechazo mediado por anticuerpos: proceso de activación inmunitaria, mediante el cual las células B aloespecíficas y las células plasmáticas producen anticuerpos dirigidos contra los antígenos del donante.

Edad: Cantidad de años que ha vivido una persona.

Sexo: Condición biológica de un organismo que distingue entre masculino y femenino.

Tipo de trasplante: Condición que define al trasplante como de “Donante vivo relacionado” o de “Donante cadavérico” de acuerdo con la proveniencia del órgano trasplantado.

Tiempo transcurrido del trasplante al diagnóstico: Tiempo transcurrido desde la fecha del trasplante hasta la fecha de ingreso hospitalario del paciente con diagnóstico de rechazo del injerto renal.

Grupo sanguíneo y Rh: El grupo sanguíneo se puede definir como un conjunto de antígenos codificados (A, AB, B, O) en la membrana de los eritrocitos, que se heredan según la base y las leyes genéticas mendelianas

Fuente de donación: se refiere al origen del cual se obtiene el injerto, puede provenir de un donante fallecido, donante vivo relacionado o donante vivo no relacionado.

HLA receptor-donador: conjunto especializado de proteínas de la superficie celular que permiten el reconocimiento de antígenos, se divide en clase I y clase II. Del HLA de clase I los grupos más relevantes clínicamente o clásicos son HLA-A, HLA-B y HLA-C. En el de clase II los grupos clínicamente más relevantes son HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR.

Inducción: tratamiento con un agente biológico, el cual puede ser un agente depletor de linfocitos o un antagonista de los receptores de interleucina-2 (IL2-RA) iniciado preferentemente antes, al momento o justo inmediatamente después del trasplante.

Los agentes depletores de linfocitos son la globulina antitimocito y los IL2-RA disponibles son basiliximab y daclizumab.

Esquema inicial de inmunosupresión: Combinación de fármacos inmunosupresores elegida para continuar la inmunosupresión inmediatamente después de la inducción.

Esquema de inmunosupresión: terapia dirigida a prevenir el rechazo agudo y evitar la lesión crónica del injerto. Los grupos de fármacos disponibles son los corticoesteroides, inhibidores de calcineurina, inhibidores de mTOR, antiproliferativos, Belatacept.

Biopsia de injerto: método diagnóstico (la regla de oro) para la evaluación, manejo y seguimiento clínico del injerto renal, así como para la definición del pronóstico basado en la interpretación objetiva de las diferentes alteraciones. La técnica consiste en la extracción de un pequeño fragmento del tejido renal para su análisis histológico, el cual nos permite diferenciar de forma detallada la presencia de lesiones sugerentes de rechazo agudo o lesiones de tipo crónico.

Dosis acumulada de Timoglobulina: Dosis absorbida por un individuo en un periodo de tiempo. La dosis total acumulada puede variar desde 2 hasta 7 mg/kg

Single antigen: Método diagnóstico para detección e identificación de anticuerpos anti HLA donante específico, por medio de citometría de flujo, utilizando la plataforma Luminex.

h) Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	PRUEBA ESTADÍSTICA
Rechazo humoral	Cualitativa	Nominal	Si No	Reporte de rechazo mediado por anticuerpos en una biopsia de injerto renal	Frecuencias. Porcentajes
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Media y Desviación estándar
Sexo	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Frecuencias. Porcentajes
Tipo de trasplante	Cualitativa	Nominal	Donante vivo relacionado/ Donante cadavérico	Tipo de trasplante clasificado de acuerdo con la procedencia del órgano trasplantado.	Frecuencias. Porcentajes
Tiempo transcurrido del trasplante al diagnóstico	Cuantitativo	Discreta	Meses	Tiempo transcurrido desde la fecha del trasplante hasta la fecha de ingreso hospitalario del paciente con diagnóstico de rechazo del injerto renal.	Media y Desviación estándar
Grupo sanguíneo y factor Rh	Cualitativa	Nominal	O+, O- A+, A- B+, B- AB+, AB-	Grupo sanguíneo determinado en el test de laboratorio	Frecuencias. Porcentajes
Fuente de donación	Cualitativa	Nominal	Vivo relacionado Vivo no relacionado Cadavérico	Origen del cual se obtiene el injerto renal	Frecuencias. Porcentajes
Concordancia HLA receptor-donador	Cualitativa	Nominal	Comparten un haplotipo	Antígenos del HLA grupo I y II determinados en una	Frecuencias. Porcentajes

			Comparten dos haplotipos	prueba de laboratorio dirigida a este fin	
Inducción	Cualitativa	Nominal	Basiliximab Timoglobulina	Tratamiento con un agente biológico Iniciado antes, al momento o justo inmediatamente después del trasplante.	Frecuencias. Porcentajes
Esquema de inmunosupresión	Cualitativa	Nominal	Ácido micofenólico Tacrolimus Prednisona Ciclosporina Sirolimus Azatioprina	Combinación de fármacos inmunosupresores que recibía el paciente al momento de cursar con rechazo.	Frecuencias. Porcentajes
Número total de rechazos	Cuantitativa	Discreta	1, 2, 3	Cantidad de veces que se realizó diagnóstico de rechazo humoral por biopsia de injerto renal.	Media y Desviación estándar
Resultados de Biopsia de injerto	Cualitativa	Nominal	Glomerulitis Capilaritis peritubular Microangiopatía trombótica	Características histopatológicas reportadas en la biopsia de injerto	Frecuencias. Porcentajes
Dosis acumulada de timoglobulina	Cuantitativa	Discreta	1-2 mg 3-5 mg 6-7 mg	Dosis administrada a cada individuo durante la inducción a la inmunosupresión y en el tratamiento de rechazo	Media y Desviación estándar
Single antigen	Cualitativa	Nominal	Anticuerpos anti-HLA presentes o ausentes	Anticuerpos donante específicos detectados por medio de citometría de flujo	Frecuencias. Porcentajes

DESARROLLO DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS

Se solicitó en el archivo médico el listado de pacientes con diagnóstico de “rechazo de injerto”, “rechazo humoral”, “rechazo agudo de injerto”, “rechazo agudo humoral” de Enero de 2017 a Diciembre de 2020., posteriormente, con el número de afiliación, se revisaron los expedientes electrónicos o físicos con la finalidad de buscar y registrar los datos necesarios para la investigación.

En una hoja de captura se vaciaron los siguientes datos: nombre, sexo, edad, fecha de trasplante, tipo de trasplante (DVR/DC), fecha de diagnóstico del rechazo mediado por anticuerpos, tratamiento recibido, entre otros que se exponen en la hoja de recolección. Al contar con los datos, se realizó el análisis de la información.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- El análisis descriptivo de variables cualitativas se realizó con frecuencias y porcentajes
- Para el análisis descriptivo de variables cuantitativas se utilizaron medias y desviaciones estándar en caso de curva simétrica o medianas y rangos en caso de curva no simétrica.
- Se realizó una base de datos en excel y posteriormente para su análisis se convirtió a SPSS versión 23.0
- Los resultados se presentaron por medio de cuadros y gráficos (pastel, barras, histogramas, líneas, puntos) para cada variable de estudio.

VII. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto fue sometido para su revisión y dictamen por el Comité local de investigación en salud y el Comité local de ética en investigación en salud 1302 respetando en todo momento los principios éticos y científicos que justifican la investigación.

Previa autorización de ambos comités se inició la recolección de datos en los expedientes. En todo momento del estudio se respetó y resguardó la identidad de los pacientes, ya que no se identificaron mediante su nombre o su número de afiliación, sino que se les asignó un número consecutivo conforme se fueron incluyendo en el estudio, la información de la relación de dicho número con sus datos generales se anotó en una base de datos a la cual únicamente tiene acceso el investigador principal, lo anterior en caso de que requiera ser contactado. La información obtenida de dicho estudio fue documentada y resguardada en un armario bajo llave al que solo tienen acceso el investigador principal y el director de tesis, se elaboraron los informes preliminares necesarios que el Comité Local de Ética en Investigación solicitó para su verificación, toda la información se conserva por 5 años.

Los procedimientos realizados en esta investigación se llevaron a cabo con estricto apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud en su última reforma publicada, reforma DOF 02-04-2104 Título II, Capítulo I, en los siguientes artículos:

- Artículo 16: Como ya se mencionó anteriormente se protegió la privacidad del individuo sujeto de investigación al identificarlo por un número que se le dio al inicio de la investigación y no por su nombre o número de afiliación.
- Artículo 17, Sección I, Investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Se apegó a las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización que contienen 13 principios básicos, los cuales se basan en la Declaración de Helsinki y las regulaciones locales.

Esta investigación se realizó bajo la principal premisa que es buscar el beneficio de los pacientes del servicio de Nefrología pediátrica, quienes serán los principales beneficiados con los resultados de este estudio, ya que, una vez conocida la Prevalencia del rechazo humoral en el hospital, y si existe o no relación con el tipo de inducción, podremos dar mejor orientación al manejo inmunosupresor que se ofrezca a los pacientes, previamente y posterior al trasplante, con la finalidad de evitar el rechazo de injerto por esta causa.

El estudio no puso en riesgo a ningún paciente dado que se trata de un estudio retrospectivo en el que se obtuvo la información por medio de revisión de expedientes clínicos.

VIII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Humanos

Investigador principal

Dra. Mónica Verenice Cámara Carrillo: elaboración del protocolo, recolección y análisis de la información.

Investigador asociado

Dra. Santa Ramírez: supervisión del protocolo y análisis de la información.

Dr. Carlos Barrera: supervisión del protocolo y análisis de la información.

Materiales

RECURSOS	CANTIDAD	MONTO
Computadora	2	Propiedad de los investigadores
Impresora	1	Propiedad del investigador
Cartucho para tinta de impresora	1	\$400
Hojas en blanco	1 paquete de 250 hojas	\$100
Bolígrafos	4	\$48

Financiamiento o recursos financieros

No se requiere financiamiento externo, todo el material requerido será proporcionado por los investigadores participantes y encargados del mismo.

Infraestructura

Se cuenta en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente con servicio de Nefrología Pediátrica, que tiene en su catálogo de atención a pacientes trasplantados, a quienes se da seguimiento en la consulta externa y cuenta con área de hospitalización en la que

se ingresan dichos pacientes sobre todo durante complicaciones médicas que incluyen el rechazo del injerto renal, de ahí que se puede garantizar la existencia de expedientes clínicos de pacientes con dicho diagnóstico en el periodo de tiempo asignado.

IX.- RESULTADOS

Se estudiaron 103 pacientes que recibieron un trasplante de riñón en un período de 3 años, de estos, 2 fueron excluidos, uno por no contar con expediente clínico completo y el otro por tener anticuerpo preformados, quedando 101 pacientes que contaban con expedientes clínicos completos.

De los 101 pacientes trasplantados, 60 (59.4%) corresponden al género masculino y 41 (40.6%) corresponden al género femenino como se observa en el

Gráfico 1

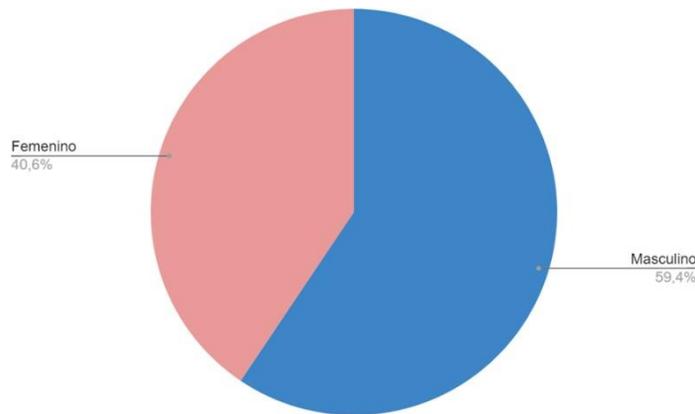


Gráfico 1.- División por género, del total de los pacientes pediátricos trasplantados de riñón.

La edad media de los pacientes al momento del trasplante fue 12 años.

En la mayoría de los trasplantes se realizaron de injertos provenientes de donador vivo 80 (79.2%), y 21 (20.7%) pertenecían a donante cadavérico, como se muestra en el **Gráfico 2.**

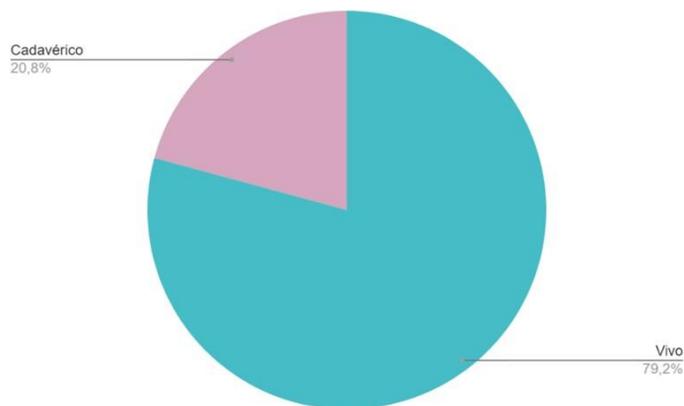


Gráfico 2.- Distribución de pacientes de acuerdo al tipo de trasplante.

Durante el periodo revisado, se encontró un total de 15 pacientes que presentaron rechazo agudo catalogado por biopsia de injerto renal (histopatología), con 1 (6.7%) clasificado como rechazo celular, 3 (20%) clasificados como rechazo mixto y 11 (73.3%) catalogados como rechazo mediado por anticuerpos, como se muestra en el **Gráfico 3**.

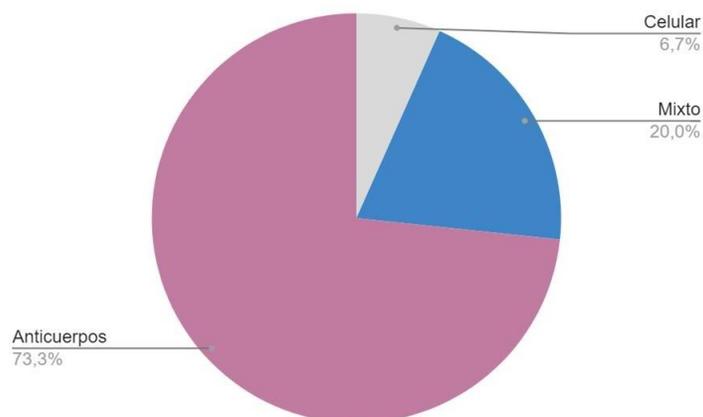


Gráfico 3.- Distribución de pacientes de acuerdo a la etiología del rechazo determinada por histopatología

Los 11 pacientes con rechazo mediado por anticuerpos representan un 10.9% de los pacientes trasplantados, de los cuales 8 (72.7%) recibieron trasplante de donador vivo relacionado y 3 (27.3%) lo recibieron de donador cadavérico, como se observa en los **Gráficos 4 y 5** presentados a continuación.

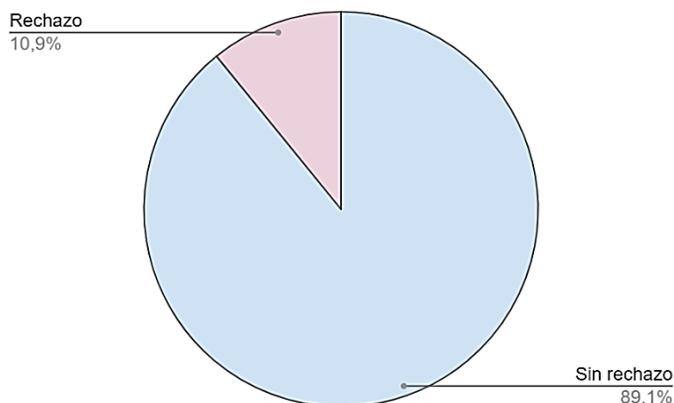


Gráfico 4.- Porcentaje de pacientes trasplantados que presentó rechazo mediado por anticuerpos.

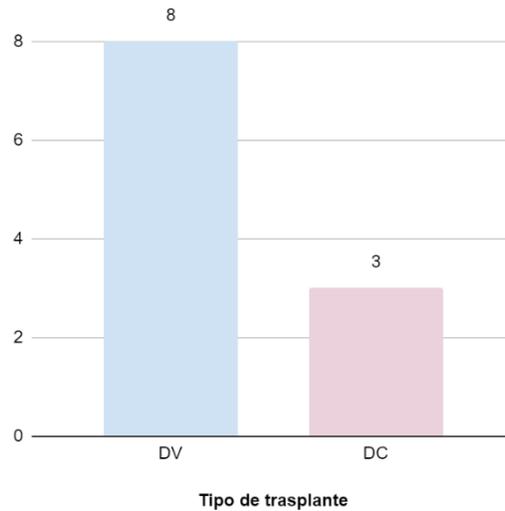


Gráfico 5.- Número de pacientes con rechazo de acuerdo al tipo de trasplante

Del total de pacientes catalogados con rechazo mediado por anticuerpos, se encontró una distribución equitativa por género, ya que hubo un total de 6 (54.5%) pacientes del género masculino y 5 (45.4%) del género femenino. El rango de edad fue de 7 a 19 años, con una media de 13 años y una moda de 14 años de edad. En el **Gráfico 6**, se presenta la distribución por edad de la población de pacientes con rechazo.

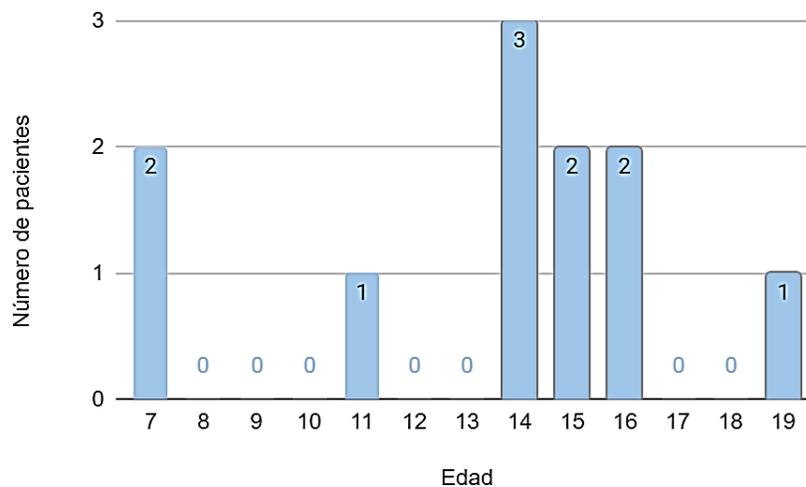


Gráfico 6.- Distribución por edad de la población de pacientes con rechazo mediado por anticuerpos.

Tomando en cuenta el tiempo transcurrido de la fecha del trasplante a la fecha de la presentación del rechazo, el período de tiempo más corto fue de un mes y el más largo fue de 23 meses, con un promedio de tiempo de presentación de 11 meses, como se muestra en el **Gráfico 7**.

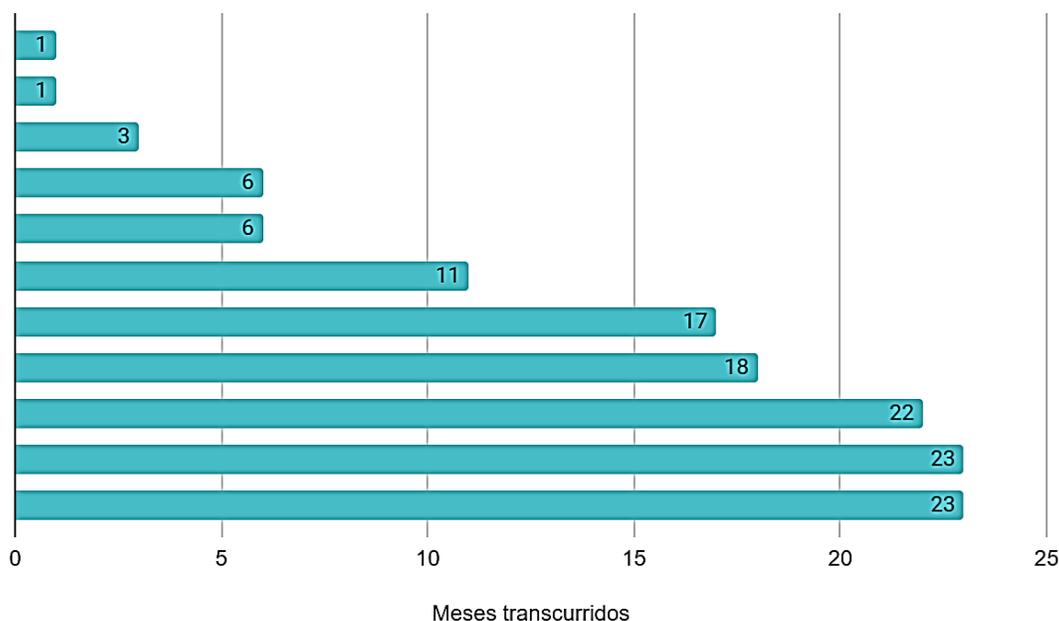


Gráfico 7.- Número de meses transcurridos desde el trasplante renal hasta el diagnóstico de rechazo.

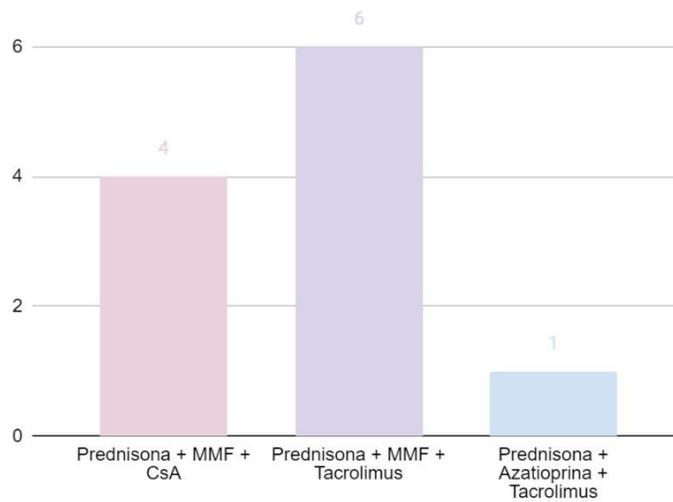
La variable compatibilidad se definió como una variable dicotómica: < 3 antígenos y ≥3 antígenos. De los 11 pacientes que presentaron rechazo mediado por anticuerpos, sólo fue posible obtener los datos de compatibilidad de 8 de ellos, los cuales fueron en su totalidad trasplantes de donador vivo, los 8 pacientes compartían más de 3 antígenos. Descrito con más detalle, uno de ellos compartía dos haplotipos, cinco de ellos compartían un haplotipo y dos de ellos compartían únicamente antígenos de la clase II. No contamos con los HLA de los 3 pacientes cuyo trasplante fue de donador cadavérico

La inducción recibida durante el trasplante renal se representa en el **Cuadro 1**, a continuación. Como se puede observar, 10 (90.9%) pacientes recibieron inducción con Basiliximab, mientras que 1 (9%) pacientes recibió inducción con Timoglobulina. El único paciente que recibió inducción con Timoglobulina presentó rechazo a los 23 meses del trasplante renal.

Inducción	Número de pacientes
Timoglobulina	1 (9%)
Basiliximab	10 (91%)

Cuadro 1.- Tipo de inducción recibida durante el trasplante renal en pacientes que presentaron rechazo de injerto.

En cuanto al esquema de inmunosupresión de mantenimiento que recibían los pacientes al momento de la presentación del rechazo, la totalidad de ellos tenía triple esquema, teniendo corticosteroide (Prednisona) en común, sin embargo existieron variaciones en el uso de antimetabolitos e inhibidores de calcineurina como se presenta en el **Gráfico 8**. Se encontraron 6 pacientes en el grupo de Prednisona + Tacrolimus + MMF, 4 pacientes en el grupo de Prednisona + CsA + MMF y solo un paciente tenía Azatioprina como antimetabolito. El periodo de tiempo transcurrido del trasplante a la presentación del rechazo en el grupo de Prednisona + CsA+ MMF fue de 1 a 23 meses, en el grupo de Prednisona + Tacrolimus + MMF fue de 1 a 22 meses y en el paciente con Prednisona + Tacrolimus + Azatioprina fue de 16 meses. No existió diferencia significativa en el tiempo de presentación del rechazo ($p= 0.66$) al comparar los grupos de Prednisona + CsA+ MMF y Prednisona + Tacrolimus + MMF.



Esquema de inmunosupresión

Gráfico 8.- Inmunosupresión de mantenimiento recibida al momento del diagnóstico de rechazo de injerto.

Del total de los pacientes, 6 tenían mal apego a tratamiento confirmado por cuidadores y los pacientes mismos, sin embargo, incluso entre estos pacientes, el tiempo transcurrido del trasplante al rechazo fue muy variable, encontrando periodos tan cortos como 6 meses hasta periodos de 23 meses. Entre estos pacientes, se encuentra el que recibió inducción con Timoglobulina.

De estos pacientes, 10 (90.9%) fueron tratado con plasmaféresis, en cantidad de 5 sesiones con inmunoglobulina endovenosa a dosis de 2g/kg/dosis, además del uso de anticuerpo monoclonal anti CD20 (Rituximab) al haber completado las 5 sesiones de plasmaféresis, uno de los 11 pacientes recibió Timoglobulina además del tratamiento mencionado. El paciente restante fue dado de alta por edad antes de poder recibir tratamiento.

X. DISCUSIÓN

Para la realización de este estudio se estudiaron de forma retrospectiva los expedientes de pacientes que habían tenido diagnóstico de disfunción de injerto, rechazo agudo o rechazo de injerto.

La prevalencia de rechazo de injerto mediada por anticuerpos encontrada en este estudio fue de 10.9%, lo que correlaciona con la prevalencia en adultos encontrada en estudios en Europa y Latinoamérica, como los realizados por Lorent y Borroto Diaz, donde se reportó en 16.2% y 11.23% respectivamente. En México no encontramos reportes de este evento en edad pediátrica.

El tiempo transcurrido desde la fecha del trasplante renal hasta la presentación del rechazo fue muy variable, ocurriendo desde 1 hasta 23 meses después. La inducción recibida en los pacientes trasplantado fue con un mayor porcentaje a base de Basiliximab, sin embargo, aunque no se cuenta con una muestra representativa de pacientes con inducción a base de Timoglobulina, si observamos que en estos pacientes el tiempo de presentación de rechazo fue mayor, como lo muestra el artículo publicado por H.Lee y cols en el año 2018, en el que la incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia fue significativamente mas alta en el grupo que recibió inducción con Basiliximab. En Veracruz, México, Martínez-Mier y cols, en el año 2021 no encontraron diferencias significativas en la supervivencia del injerto en los dos grupos de estudio.

En cuanto a la inmunosupresión de mantenimiento recibida al momento de la presentación del rechazo no se observaron diferencias al comparar los grupos (PDN + Tacrolimus + MMF vs PDN + CsA + MMF) ($p=0.66$), sin embargo, el no apego al tratamiento de mantenimiento fue una variable importante en la presentación de rechazo, confirmada en 6 de los pacientes, correlacionando con el estudio realizado por Taber D. J. y cols, en el que encontraron que la no adherencia es un factor de riesgo significativo e independiente para la pérdida del injerto; por ello consideramos que la vigilancia del paciente pediátrico, sobre todo el adolescente, debe ser extremadamente estrecha por el alto riesgo de no apego, y en toda la población pediátrica trasplantada, esta vigilancia debe ser estricta con el objetivo de mantener

sus niveles de inmunosupresión dentro de parámetros recomendados y con ello evitar la presentación de rechazo mediado por anticuerpos.

Estos pacientes recibieron tratamiento en varias líneas, tanto plasmaféresis como Rituximab y utilización de gamaglobulina endovenosa; se plantea a futuro la realización de estudios posteriores los cuales pudiesen demostrar la eficacia de algunas de estas medidas.

Se pretendió conocer la compatibilidad de los antígenos HLA, ya que en investigaciones anteriores, se ha evaluado y concluido que la compatibilidad HLA influye sobre la supervivencia del injerto y la mortalidad en el trasplante renal, por ejemplo, en el 2018 se realizó un meta-análisis que incluyó 486,608 receptores y encontró que la incompatibilidad HLA en general se asoció significativamente con mayor riesgo de falla del injerto, incluso mayor mortalidad. Un sesgo muy importante en este estudio es la falta de conocimiento de la compatibilidad en los antígenos HLA en los tres pacientes que presentaron rechazo mediado por anticuerpos, que habían recibido su injerto de donante cadavérico. Sin embargo, cabe mencionar que muchos de los órganos procurados de donante cadavérico provienen de otros estados y el envío de muestras para la realización de estudios así como el tiempo necesario para tener los resultados disponibles dificulta la realización de los mismos, por lo que estos pacientes deben de ser considerado como de alto riesgo independientemente de la edad y deberán ser inducidos a base de Timoglobulina. Los 8 pacientes restantes, recibieron su injerto de donador vivo y todos compartían más de 3 antígenos. Se decidió no excluir a los pacientes de donador cadavérico para contar con este grupo de pacientes y dar a conocer la evolución de los mismos, además de que, de haberlos eliminado, se habría reportado una menor prevalencia.

XI.-CONCLUSION

- De los 101 pacientes trasplantados, 60 (59.4%) corresponden al género masculino y 41 (40.5%) corresponden al género femenino.
- La prevalencia de rechazo mediado por anticuerpos fue de 10.9%.
- Del total de pacientes catalogados con rechazo mediado por anticuerpos, 6 (54.5%) pacientes del género masculino y 5 (45.4%) del género femenino.
- En los pacientes catalogados con rechazo mediado por anticuerpos, el rango de edad fue de 7 a 19 años, con una media de 13 años y una moda de 14 años de edad.
- El tiempo transcurrido de la fecha del trasplante a la fecha de la presentación del rechazo fue desde 1 hasta 23 meses.
- El tiempo de presentación del rechazo en pacientes de donante cadavérico, en quienes se desconoce la compatibilidad HLA, fue muy variable, abarcando desde 8 hasta 22 meses.
- No existió diferencia estadísticamente significativa al comparar el esquema de inducción recibido y la presencia de rechazo. El tiempo de presentación mas largo fue en dos pacientes, que habían recibido Basiliximab y Timoglulina cada uno.
- No se existió diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de presentación del rechazo al comparar los distintos esquemas de inmunosupresión de mantenimiento recibidos. Sin embargo, se observó poca adherencia al tratamiento como variable interviniente.

XII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. Clin Kidney J. 2016 Aug; 9(4):583-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4957724/>
- 2.- Roussey, G, Allain-Launay, E. Insuficiencia renal crónica en el niño. EMC – Pediatría. 2017; 52(3), 1–11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178917855268>
- 3.- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2009 Nov;9:S1-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845597/>
- 4.- Centro Nacional de Trasplantes. Trasplantes de órganos y tejidos (2007-1er semestre 2020) [Internet]. México; Julio 15 2020 [consultado Diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cenatra/acciones-y-programas/registro-nacional-de-trasplantes>
- 5.- Pérez-Tamajón L, Marrero-Miranda D, Álvarez-González A, Rodríguez-Adanero C, González-Rinne A, González-Posada JM. Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal. Nefrología al Día. 2016; 7:(1) 11-17.4.- Mak, T. W., & Saunders, M. E. (2006). Transplantation. The Immune Response, 873–921. doi:10.1016/b978-012088451-3.50029-6. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-complicaciones-medicadas-precoces-tras-el-140>
- 6.- Mak T. W. & Saunders, M. E. (2006). Transplantation. The Immune Response, 873–921. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/300480656_Transplantation
- 7.- Danovitch G. Manual de trasplante renal. 6ª Edición. Ciudad de México: Lippincott Williams & Wilkins;2018.
- 8.- Seija M, Nin M, Astesiano R, Coitiño R, Santiago J, Ferrari S, Noboa O, González-Martínez F. Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas. Nefrología latinoamericana. 2017 Oct 1;14(4):119-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2444903217300495>
- 9.- Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, Akalin E, Alachkar N, Bagnasco S, Becker JU, Cornell LD. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell–and antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2020;20:2318–2331. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.15898>
- 10.- Jeong HJ. Diagnosis of renal transplant rejection: Banff classification and beyond. Kidney research and clinical practice. 2020 Mar 31;39(1):17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105630/>
- 11.- Kwun J, Knechtle S. Experimental modeling of desensitization: What have we learned about preventing AMR? Am J Transplant. 2020 Jun;20 Suppl 4(Suppl 4):2-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7522789/>

- 12.- Sethi S, Choi J, Toyoda M, Vo A, Peng A, Jordan SC. Desensitization: overcoming the immunologic barriers to transplantation. *Journal of immunology research*. 2017 Jan 3;2017; (11):1-11. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2017/6804678/>
- 13.- Akalin E. A New Treatment Option for Highly Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2018 Apr;71(4):458-460.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29352605/>
- 14.- Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinson A, Wainright JL, Haynes CR, Snyder JJ, Kasiske BL, Israni AK. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2018 Jan;18 Suppl 1(Suppl 1):18-113. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292608/>
- 15.- Hellemans R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant*. 2017 Jan;17(1):22-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27223882/>
- 16.- KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 3): S1–S155. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845597/>
- 17.- Lorent M, Foucher Y, Kerleau K, Brouard S, Baayen C, Lebouter S, Naesens M, Matamoros OB, Åsberg A, Giral M. The EKITE network (epidemiology in kidney transplantation-a European validated database): an initiative epidemiological and translational European collaborative research. *BMC nephrology*. 2019 Dec;20(1):1-0. Disponible en: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1522-8>
- 18.- Rahimi MM, Taghizadeh-Afshar A, Alizadeh M, Kohneloo AJ, Valizadeh R, Zakeri R, Fakour S, Mohammadi-Fallah M. Prevalence, causes, and complications of acute kidney transplant rejection: survey in a single center. *Internal Medicine and Medical Investigation Journal*. 2017 Oct 5;2(4):139-42. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/320545027_Prevalence_causes_and_complications_of_acute_kidney_transplant_rejection_survey_in_a_single_center
- 19.- Borroto Díaz G, Caballero González M, Chong López A. Relación entre los resultados de la biopsia del trasplante renal, según la clasificación de Banff del 2011, y el tiempo de vida del injerto. *Revista Cubana de Medicina*. 2016 Jun;55(2):97-113. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000200002

Anexo 1.



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____

Número de Afiliación: _____

Número de identificación para el estudio: _____

Datos sociodemográficos:

1. Edad: _____

2. Género: a. Masculino _____ b. Femenino _____

Condición clínica y datos del trasplante:

1. Grupo sanguíneo

2. Fecha de trasplante:

3. Tipo de trasplante: a. DVR _____ b. DVNR _____ c. DC _____

4. Fecha de diagnóstico de rechazo de injerto: _____

5. Tiempo transcurrido del trasplante al diagnóstico: _____ meses.

6. Haplotipos compartidos entre donador/receptor: _____

7. Terapia de inducción recibida:

8. Dosis total acumulada de Timoglobulina:

9. Inmunosupresión que recibía al momento de cursar con rechazo:

10. Número de rechazos:

11. Resultados de single antigen:

**ANEXO 2.-
CARTA DE DISPENSA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Guadalajara, Jalisco, Julio 2021

Dra. Ana Bertha Rodríguez López
Presidente del Comité de ética en investigación

Dr Elizabeth Arce Mujica
Secretario del Comité de ética en investigación

Comité de ética en investigación:

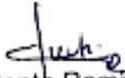
A través del presente oficio solicitamos la dispensa de la aplicación de consentimiento informado a los padres o representantes legales de los pacientes del proyecto de investigación titulado: "Asociación de rechazo humoral con el esquema de inducción en pacientes pediátricos trasplantados de riñón en la UMAE Hospital de pediatría". Protocolo dirigido por la Doctora Santa Ramírez Godínez, como asesor metodológico al Doctor Juan Carlos Barrera de León y residente de Nefrología Pediátrica adjunta la Doctora Mónica Verenice Cámara Carrillo.

Dicha petición se sustenta porque el estudio tiene un diseño analítico o de orden retrospectivo y técnicamente sería muy difícil la localización de todos los pacientes por el número de expedientes que participarán, 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 sus órdenes.

Atentamente:


Dra Santa Ramírez Godínez
Director de tesis

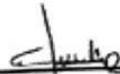
**ANEXO 3.-
HOJA DE CONFIDENCIALIDAD**

Guadalajara, Jalisco a 5 de Julio de 2021

El C. Paola Leticia Castro Santiago, investigador responsable del proyecto titulado "Asociación de rechazo humoral con el esquema de inducción en pacientes pediátricos trasplantados de riñón en la UMAE Hospital de pediatría". con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 724, Colonia Independencia. C. P 44360. Guadalajara, Jalisco; a 05 de Julio del 2021, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

ACEPTO



Dra Santa Ramírez Godínez



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, 22 de noviembre de 2021**

M.E. Santa Ramírez Godínez

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Prevalencia de rechazo de injerto mediado por anticuerpos en pacientes pediátricos trasplantados de riñón en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO** 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-2021-1302-077

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

M.E. Ruth Alejandrina Castillo Sánchez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

Propietario

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL