



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD MEDICA DE
ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR. SILVESTRE
FRENK FREUND” CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**CAUSAS MAS FRECUENTES DE PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL
EN LOS ULTIMOS 10 AÑOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CMN SIGLO XXI “SILVESTRE FRENK FREUND”**
TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
CIRUJANO PEDIÁTRA

PRESENTA:

Dr. Edwin Edred Flores Monárrez

Médico residente del cuarto año de Cirugía Pediátrica, Unidad Médica de Alta
Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico
Nacional Siglo XXI

ASESOR CLÍNICO

Dr. Pierre Jean Aurelus

Médico Cirujano Pediatra, adscrito al servicio de Trasplantes, Unidad Médica
de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro
Médico Nacional Siglo XXI

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. Juan Carlos Núñez Enríquez

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta
Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico
Nacional Siglo XXI

Número de Registro Institucional R- 2022-3603-058

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CET 032 2017121**

FECHA **Viernes, 23 de diciembre de 2022**

Dr. Pierre Jean Aurelus

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CAUSAS MAS FRECUENTES DE PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL EN LOS ULTIMOS 10 AÑOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI SILVESTRE FRENK FREUND** 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-2022-3603-058

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. Rocío Cárdenas Navarrete P.A.
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
TR	Trasplante renal
ERCT	Enfermedad renal crónica terminal
GFS	Glomeruloesclerosis Segmentaria Focal
SUHa	Síndrome Urémico Hemolítico Atípico
FGe	Filtrado Glomerular
CMV	Citomegalovirus
VEB	Virus De Ebstein Barr
HLA	(Human Leucocyte Antigen): Antígenos Leucocitarios Humanos.
ABO	Grupo Sanguíneo A, B, AB, O
ATG	Globulina Antilinfocito
AED	Anticuerpos Especifico Contra Donante

INDICE

TEMA	PAGINA
I. Resumen	4
II. Marco Teórico	5
III. Justificación	12
IV. Planteamiento del Problema	13
V. Hipótesis	14
VI. Objetivos	14
VII. Material y Método	15
a) Lugar del Estudio	15
b) Población de Estudio	15
c) Diseño de Estudio	15
d) Criterios de Selección: Inclusión, Exclusión, Eliminación.	15
e) Tipo y Tamaño de la Muestra	16
f) Definición de Variables	17
g) Descripción General del Estudio	20
h) Análisis Estadístico	20
i) Factibilidad	20
j) Aspectos Éticos	21
k) Recursos Humanos, Materiales y Financieros.	21
VIII. Resultados	23
IX. Discusión	32
X. Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación	33
XI. Conclusiones	33
XII. Referencias Bibliográficas	35
XIII. Anexos	36
1. Instrumento de Recolección de Datos.	39
2. Solicitud de excepcion de la carta de consentimiento informado.	39

RESUMEN

CAUSAS MAS FRECUENTES DE PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL EN LOS ULTIMOS 10 AÑOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMN SIGLO XXI “SILVESTRE FRENK FREUND”

Dr. Dr. Edwin Edred Flores Monárrez, Dr. Pierre Jean Aurelus, Dr. Juan Carlos Núñez Enríquez

INTRODUCCIÓN. La disfunción crónica del injerto se define, desde el punto de vista clínico, como el deterioro lento y progresivo de la función renal. Habitualmente se acompaña de proteinuria de grado variable e hipertensión. La causa más frecuente es el rechazo humoral crónico activo, seguido de la trombosis del injerto renal, muerte del paciente con injerto funcionando, infecciones recurrentes por CMV, VEB y virus BK, recidiva de enfermedad de base, y las glomerulonefritis de novo. **OBJETIVO:** Determinar las causas más frecuentes de pérdida del injerto renal en los últimos 10 años en el Hospital De Pediatría CMN Siglo XXI Silvestre Frenk Freund. **METODOLOGÍA:** Estudio cohorte, retrospectivo observacional, que se realizó en la Unidad Médica de Alta especialidad Siglo XXI, de todos los trasplantes renales realizados en entre el 1 de diciembre del 2011 y el 1 de diciembre 2021. Consideramos pérdida del injerto el fallecimiento del paciente con injerto funcionando o el re-inicio de diálisis o retrasplante. Revisamos las causas de pérdida mediante información clínica e histológica, y analizamos los resultados. **RESULTADOS:** Se obtuvieron un total de 28 pacientes en el periodo comprendido de 1o de diciembre de 2011 al 1o de diciembre de 2021, se incluyeron 11 pacientes con expediente completo; obteniendo como resultados predominio de sexo masculino (72%), como etiología de la enfermedad renal crónica de base, la uropatía como principal causa (36%), el tipo de trasplante de predominio fue cadavérico (64%), donde la media del tiempo de isquemia fue de 20 horas; más del 72% presentó rechazo agudo durante el periodo postrasplante, así como seropositividad a CMV, el tiempo promedio en que presentaron la pérdida del injerto renal fue a los 3 años postrasplante, y la causa de pérdida del injerto más frecuente fue rechazo crónico humoral. **DISCUSION:** El trasplante renal ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal terminal; aunque no resuelve en definitiva la enfermedad, un injerto renal funcionando logra recuperar las funciones que dependen del riñón, mejora funcionamiento neurológico, el crecimiento y desarrollo y sobre todo la calidad de vida del niño y su familia. Los resultados y la supervivencia de los pacientes pediátricos postrasplantados a mejorado con el paso del tiempo, y el adecuamiento de nuevas terapias inmunosupresoras. **CONCLUSIÓN.** Observamos que en este estudio las principales causas de pérdida del injerto renal fueron el rechazo humoral crónico mediado por anticuerpos en más del 54% de los pacientes, seguida de la trombosis vascular del injerto renal y en 3er lugar la muerte con el injerto funcionando (18%). Es necesario continuar realizando mejoras en el manejo, mantener seguimiento con biopsias iterativas para la evaluación de las lesiones histológicas, así lograr instaurar modificaciones en el manejo inmunosupresor, y prolongar la vida del injerto renal; con esto contribuir y lograr el objetivo del trasplante renal, el de mejorar la calidad de vida del paciente pediátrico postrasplantado.

Palabras clave: trasplante renal, perdida del injerto renal.

I. MARCO TEÓRICO

La enfermedad renal crónica (ERC), se define como una disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) por debajo de 60ml/min acompañado por anomalías estructurales o funcionales presentes por más de tres meses, con implicaciones para la salud, y se clasifica en 5 diferentes estadios de acuerdo con la TFG y la albuminuria.²

Las anomalías estructurales son las causas más frecuentes y se presentan en más de la mitad de los casos de ERC en la infancia (57%) seguidas de las enfermedades renales quísticas y hereditarias (16%), las enfermedades vasculares (9,4%) y las glomerulopatías primarias o secundarias (5,1%).⁴

Se estima que la prevalencia de la ERC en general es alrededor de 309.5 casos por millón de menores de 20 años. La epidemiología y demografía de la ERC en niños han sido analizadas en varios países; como Estados Unidos de Norteamérica (EUA), Francia, Australia, Nueva Zelanda, Japón entre otros, incluidos México, sin embargo, en este último la información es limitada.

Los registros europeos muestran incidencias alrededor de 10-12 pacientes por millón de población pediátrica. La ERC es más frecuente en varones (63,3%).⁴

En EUA la incidencia de ERC en menores de 20 años de 1990 a 2012 fue estacionaria entre 13.9 y 13.1 por millón; a su vez, la prevalencia en este grupo etario se incrementó de 60.4 a 83.1 casos por millón, y la mortalidad en 2012 fue de 25.6 por 1,000 pacientes al año.⁷ Datos publicados señalan que en América Latina la incidencia de ERC puede variar entre 2.8 y 15.8 casos nuevos por millón de habitantes menores de 15 años; además, que entre el 1 y 3% de los niños presentan limitaciones físicas que alteran significativamente su vida diaria. En el caso de Chile, la mortalidad entre 1984 y 2002 ha presentado una tendencia a la reducción desde 3.46 a 0.35 por millón. En México, según registros vitales, en 2014 la insuficiencia renal se ubicó en el decimoprimer lugar de la mortalidad con 113 defunciones o 51.0 por millón de habitantes menores de un año, en el vigésimo lugar con 22 defunciones o 2.5 por millón de niños de uno a cuatro años, y en el decimoprimer lugar con 89 defunciones o 7.9 por millón de niños de 5 a 14

años.²

El trasplante renal es el mejor tratamiento para los niños con enfermedad renal avanzada, debido a que el trasplante renal mejora la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal terminal, el trasplante renal debe indicarse cuando el paciente pediátrico presenta una tasa de filtración glomerular menor o igual a 25 mL/min/1.73 m².⁵

El trasplante mejora el crecimiento y desarrollo cognitivo como ninguna otra terapia de reemplazo renal. Con una supervivencia del injerto de 10 a 15 años, se espera que un paciente pediátrico que necesita terapia de reemplazo renal pueda necesitar dos o tres trasplantes renales a lo largo de su vida. Por lo que, un trasplante de donante vivo relacionado tiene una mejor supervivencia que el de uno de donante fallecido, y esto puede deberse a que la mayoría es de alguno de los padres y, por lo tanto, tiene una mejor compatibilidad con el sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) y un menor tiempo de isquemia fría. Existen pocas contraindicaciones absolutas de trasplante renal, aunque éstas pueden incluir procesos malignos activos, pruebas cruzadas positivas, hepatitis B crónica activa y enfermedad autoinmune activa. Los pacientes con mayor frecuencia son seronegativos para aquellos virus que pueden complicar el trasplante, como el citomegalovirus, virus BK y virus de Epstein Barr, y para una infección primaria postrasplante que afecte el desenlace, como, por ejemplo, el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa posterior al trasplante relacionada con virus de EB. Respecto al manejo de medicamentos, existen diferencias en la farmacocinética y farmacodinamia respecto al crecimiento y desarrollo del individuo. Dichas diferencias se deben principalmente a cambios en el peso relativo de los órganos respecto a su peso corporal, la proporción de agua extracelular/intracelular, que es mayor en tanto menos tenga edad el niño, y a la capacidad metabólica por las enzimas metabolizantes, las cuales van cambiando el tipo y expresión con la edad y pueden producir metabolitos activos o tóxicos (siendo diferentes en niños que en adultos, por ejemplo, los niños pequeños tienen mayor actividad del citocromo CYP3A7 y, a medida que crecen, van expresando más CYP3A4 y CYP3A5).

También se ha encontrado una variación ontogénica en los transportadores como glicoproteína P y los transportadores de cationes y aniones orgánicos que influyen en la distribución y eliminación de los medicamentos⁵.

Los pacientes pediátricos tienen un mayor riesgo de complicaciones vasculares y de lesión renal aguda, debido al tamaño del injerto, ya que debe perfundirse un órgano grande que secuestra volumen circulante, como consecuencia puede presentar insuficiencia cardíaca, por lo que el manejo de líquidos en el transoperatorio y postquirúrgico inmediato es crítico.⁵

La supervivencia general de los pacientes a un año después del TR fue del 98,65 % para el TR de donante vivo y del 95,15 % para el TR de donante fallecido; la supervivencia a los 5 años fue del 96,47 % y del 91,65 %, respectivamente. A los 10 años de supervivencia fueron >91,29% y >84,89% respectivamente. Los factores que favorecen la mayor supervivencia de los trasplantes renales de donador vivo son el tiempo de isquemia fría más corto (la brecha entre la extracción de órganos y la revascularización al sistema vascular del receptor), una mejor incompatibilidad de HLA, un tiempo de espera más corto y la cirugía en un entorno que no es de emergencia. Después del trasplante, la función renal del aloinjerto, las complicaciones de los trasplantes y los efectos secundarios de los inmunosupresores deben controlarse regularmente mediante la medición de la función renal, DSA y títulos de virus.⁵

CAUSAS MÁS FRECUENTES DE PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL

Rechazo del aloinjerto

Se puede clasificar como rechazo hiperagudo, agudo y crónico según el momento en que ocurre, o rechazo mediado por células y rechazo mediado por anticuerpos según el factor principal. El rechazo hiperagudo por anticuerpos preformados contra HLA o ABO prácticamente ya no ocurre con el desarrollo de la evaluación inmunológica. El rechazo agudo también ha disminuido significativamente debido a los potentes inmunosupresores en los últimos 30 años. Sin embargo, todavía ocurre probablemente debido a respuestas inmunitarias mixtas y es una de las

principales causas de disfunción del aloinjerto, lo que requiere un diagnóstico y tratamiento temprano. En el rechazo agudo, la mayoría de los pacientes son asintomáticos, mientras que la fiebre, la oliguria y la sensibilidad del injerto pueden presentarse e indicar una inflamación grave, probablemente por falta de adherencia al fármaco inmunosupresor. El diagnóstico confirmatorio de rechazo se obtiene mediante biopsia renal del aloinjerto, que revela infiltración intersticial por células inmunitarias, tubulitis y vasculitis por células T, así como la infiltración subendotelial de células mononucleares.(Anexo 1)

La **clasificación de Banff** se utiliza para describir la clasificación y la gravedad del rechazo (Anexo3).

Las opciones terapéuticas para tratar el rechazo celular agudo incluyen pulsos de corticosteroides en niños y ATG para el rechazo refractario. El rechazo mediado por anticuerpos está asociado con la producción de AED. A menudo acompaña a la proteinuria y la azotemia, y se caracteriza por el depósito de AED (+) y C4d en los capilares en la biopsia renal. La intensificación de la inmunosupresión, la plasmaféresis, la inmunoglobulina y el rituximab son opciones de tratamiento, pero el rechazo mediado por anticuerpos suele deberse a una inmunosupresión insuficiente, como una dosis inadecuada o falta de adherencia al fármaco, y suele ser refractario.

El rechazo crónico y la nefrotoxicidad, sobre todo la producida por los inhibidores calcineurínicos, se relacionan con la nefropatía crónica del injerto. Esta nefropatía se define como el deterioro lento y progresivo de la función renal, acompañada de proteinuria en rango variable, que no puede ser atribuido a otras causas. El rechazo crónico y la nefrotoxicidad, sobre todo la producida por los inhibidores calcineurínicos, se relacionan con la nefropatía crónica del injerto. Esta nefropatía se define como el deterioro lento y progresivo de la función renal, acompañada de proteinuria en rango variable, que no puede ser atribuido a otras causas (Anexo 2)⁶

Trombosis

La tercera causa de fracaso del trasplante, y que no es reversible, por lo tanto, el diagnóstico temprano y la prevención son primordiales. La tasa de trombosis fue del 3,19% en los pacientes trasplantados entre 1987 y 1997 frente al 1,85% entre los pacientes trasplantados desde 1998, esta disminución de porcentaje está relacionada a la disminución en el tiempo de isquemia fría, disminución en transfusiones en el transoperatorio así como una edad joven del donador renal. Cuando se presenta dolor, oliguria, azotemia o trombocitopenia después del trasplante, se debe sospechar trombosis. El diagnóstico rápido se puede realizar mediante ecografía, donde se manifiesta con alteración de la onda Doppler (inversión de la diástole) y/o ausencia o pobre vascularización del injerto. Es la complicación más grave ya que precisa de una revisión quirúrgica inmediata y casi siempre es irreversible. y la trombectomía precoz podría rescatar el injerto. Para la prevención, es posible el uso profiláctico de anticoagulantes como la heparina, la aspirina así como el uso terapia con antagonistas del receptor de IL-2 disminuye la incidencia de trombosis fue del 2.40% al 1,07 %⁶.

Infección

La infección es la primera causa de mortalidad en niños trasplantados (28,5%), la causa más frecuente de ingreso tras el trasplante y contribuye a la pérdida del injerto. La infección del tracto urinario es común durante los primeros meses después del trasplante; La reactivación del citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein (EBV) y el virus BK ocurre durante el período posterior al trasplante de 6 meses debido a la fuerte inmunosupresión.

- Citomegalovirus: su incidencia es alta y suele ser de aparición precoz. El mayor riesgo se presenta en la pareja con serología CMV D+/R-. Podemos hacer tratamiento profiláctico universal (valganciclovir durante los primeros 3-6 meses) o anticipado (iniciar tratamiento con valganciclovir oral en cuanto aparezca positividad asintomática de la PCR o la antigenemia del CMV). Los síntomas varían desde enfermedad invasiva grave a cuadros leves y/o

alteraciones analíticas (neutropenia, aumento enzimas hepáticas, etc.).

- Varicela-zóster: conocer el estado serológico del R frente al virus y la posible vacunación previa al trasplante son imprescindibles para evitar los casos graves. El tratamiento es aciclovir intravenoso y la disminución o retirada del micofenolato.
- Virus de Epstein Barr: su importancia va asociada a su poder oncogénico (síndrome linfoproliferativo postrasplante). Podemos detectar su presencia mediante PCR o carga viral. La infección crónica y asintomática a EB obliga a mantener una vigilancia estrecha y con frecuencia a disminuir la inmunosupresión.
- Parvovirus: puede asociarse a pancitopenia o anemia aplásica en inmunodeprimidos. El tratamiento con inmunoglobulinas se ha demostrado eficaz.
- Poliomavirus BK: implica riesgo de pérdida del injerto en los casos que se desarrolla nefropatía por dicho virus. Como estrategia de detección, si se demuestra viruria BK persistente se deberá descartar viremia como indicador de posible nefritis y para su confirmación se realizará una biopsia renal. Su tratamiento inicial consiste en disminuir inmunosupresión.

Es necesario un control regular de títulos de los virus más frecuentes que afectan a pacientes inmunosuprimidos postrasplante renal (mensualmente durante los primeros 6 meses, luego cada 3 meses durante el primer año, posteriormente anual o cuando se sospeche clínicamente)⁶.

Enfermedad recidivante tras trasplante renal pediátrico

La glomerulonefritis recurrente en niños con TR es una de las principales causas de pérdida del aloinjerto. En especial, se sabe que la glomeruloesclerosis segmentaria focal (GFS), el síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) y enfermedades como la glomerulonefritis membranoproliferativa y la hiperoxaluria primaria reaparecen después del trasplante. Por lo tanto, al considerar el trasplante, se debe discutir la posibilidad de recurrencia. El antagonista C5

también está disponible para prevenir la recurrencia del SUHa.⁶

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante y diabetes postrasplante⁶

Es una complicación derivada de la inmunosupresión y causa de muerte en (11,3%). Los trastornos linfoproliferativos post trasplante (TLPT) constituyen la neoplasia post trasplante más frecuente en niños y una causa importante de morbimortalidad. Los linfomas (50%) ocurren con más frecuencia que los tumores cutáneos (20%) entre los receptores de trasplantes pediátricos, y los tumores son más frecuente en pacientes adultos. Se caracterizan por la proliferación descontrolada de linfocitos B, inducida generalmente por infección por virus Epstein Barr (VEB). Se observan más frecuentemente en niños menores, que no han presentado infección por VEB y que reciben inmunosupresión agresiva. La presentación clínica es inespecífica y su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, particularmente en pacientes con factores de riesgo conocidos. El diagnóstico definitivo se basa en los hallazgos histopatológicos. La gran mayoría de los TLPT son de fenotipo B (86%), aunque los casos de linaje de células T (14%) y un pequeño porcentaje de fenotipos nulos (1%) también se pueden presentar. Los TLPT se subclasifican sobre la base de sus características fenotípicas, histológicas y peculiaridades moleculares, así como su evolución clínica.

Ante el fracaso del aloinjerto, los beneficios de la inmunosupresión continua deben sopesarse frente al riesgo de complicaciones derivadas de su exposición continua, como infección, malignidad, insuficiencia suprarrenal secundaria y costo.⁷

II. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal crónica es una entidad nosológica muy frecuente en nuestro medio, así como el trasplante renal ya sea de donador cadavérico o de donador vivo relacionado, por lo que existe un alto porcentaje aún no definido de pérdida del injerto renal.

No existen antecedentes de estudios previos que demuestren las causas de la pérdida del injerto en paciente postrasplantados renales en el Hospital de pediatría "Silvestre Frenk Freund" CMN Siglo XXI.

Por lo que el presente estudio pretende investigar en el expediente clínico la evolución de nuestros pacientes y describir cuál es la causa más común de pérdida del injerto renal, a mediano y largo plazo.

De este modo determinar cuál es el mejor manejo de inmunosupresión del paciente postrasplantado, y reducir el porcentaje de pérdidas del injerto, prolongando la vida media del mismo y mejorando la calidad de vida del receptor.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pérdida del injerto renal se asocia con una alta morbimortalidad del paciente trasplantado, que condiciona deterioro en la calidad de vida, así como regreso algún tipo de modalidad de terapia sustitutiva renal; en nuestro hospital hasta el momento, no se cuentan con reportes sobre la descripción de las principales causas que conllevan a la pérdida del injerto renal, por lo que se plantea en este estudio describir cuáles son estas causas.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

1.- ¿Cuáles son las causas más frecuentes de pérdida del injerto renal en los últimos 10 años en el Hospital De Pediatría CMN Siglo XXI Silvestre Frenk Freund?

IV. HIPÓTESIS

Por el Tipo de diseño de investigación No es necesaria la redacción de una hipótesis.

V. OBJETIVOS

GENERAL

1. Describir causas más frecuentes de pérdida del injerto renal en los últimos 10 años en el Hospital De Pediatría CMN Siglo XXI, Silvestre Frenk Freund en el periodo comprendido del 1 de diciembre del 2011 al 1 de diciembre de 2021.

ESPECIFICOS

1. Describir las causas que ocasionaron la insuficiencia renal del injerto en pacientes postrasplantados renales en el Hospital De Pediatría CMN Siglo XXI, Silvestre Frenk Freund en el periodo comprendido del 1 de diciembre del 2011 al 1 de diciembre de 2021.
2. Describir que paciente presentó Rechazo Agudo vs Rechazo Crónico
3. Describir que paciente presentó Muerte con injerto funcionando
4. Describir que paciente presentó Trombosis
5. Conocer y describir la frecuencia y tipo de infecciones de los pacientes postrasplantados
6. Describir el porcentaje de pacientes que presentaron enfermedad proliferativa como causa de pérdida del injerto
7. Describir que paciente presentó recidiva de enfermedad de base
8. Describir el tiempo de vida media del injerto renal
9. Describir incidencia de pérdida de injerto según tipo de donador

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

a) LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO:

Servicio de Trasplantes de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, es un centro de tercer nivel de atención, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social en donde se atiende a la población derechohabiente correspondiente a la delegación Sur del DF, así como a la región Sur de la República Mexicana, abarcando los estados de: Morelos, Querétaro, Guerrero, Chiapas y Veracruz.

b) POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de enfermedad renal crónica en estadio terminal, postrasplantados renales en el Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo comprendido del 1 de diciembre del 2011 al 1 de diciembre de 2021.

c) DISEÑO DE ESTUDIO:

Transversal, Retrospectivo, Observacional, Descriptivo.

d) CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes pediátricos, ambos sexos con diagnóstico de enfermedad renal crónica operados de trasplante renal en el hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, con pérdida del injerto renal en el periodo comprendido del 1 de diciembre del 2011 y al 1 de diciembre de 2021

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes con otra patología renal o inmunológica que modifique la evolución posoperatoria de estos pacientes.
2. Pacientes trasplantados en otras unidades hospitalarias.

Criterios de Eliminación:

1. Pacientes que no cuenten con expediente completo para el análisis de la evolución postquirúrgica.

e) TIPO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

1. Tipo de muestreo:
 - No probabilístico, por conveniencia.
2. Cálculo del tamaño de la muestra:
 - No se requiere por ser un estudio descriptivo. Se incluyen todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección.

f) DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLES DEMOGRAFICAS	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO Y CATEGORÍA DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	Lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo.	Edad desde su nacimiento al momento de la intervención quirúrgica.	Cuantitativa Discreta	Años
SEXO	Sexo biológico con el que se nace, sea masculino o femenino en la especie humana.	Fenotipo de las características sexuales, así como de los órganos genitales externos.	Cualitativa Dicotómica	Femenino Masculino
PESO	Fuerza con la que el centro de la tierra atrae a un cuerpo a su núcleo.	Cantidad de gramos medida al momento de la intervención quirúrgica (obtenido de las hojas de enfermería quirúrgicas).	Cuantitativa Continua	Kilogramos

VARIABLES CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO Y CATEGORÍA	ESCALA DE MEDICIÓN
TIPO DE TRASPLANTE	Procedencia de órgano sustituto	Procedente de donador vivo relacionado, o donador vivo no relacionado, o de donador cadavérico	Nominal	-Donador vivo relacionado -Donador vivo no relacionado -Donador fallecido
PARENTESCO DEL DONADOR	Relación de consanguinidad o no del sujeto donante con el receptor del órgano sustituto	Relación de consanguinidad o no del sujeto donante con el receptor del órgano sustituto	Nominal	-Padre -Madre -Hermano -Tío/Tía -Otro Familiar -Sin Parentesco
EDAD DE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL	Lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el diagnóstico de enfermedad de base	Edad desde su nacimiento hasta el diagnóstico de enfermedad de base	Numérica	Número de años
EDAD AL MOMENTO DEL TRASPLANTE	Lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el trasplante renal	Edad desde su nacimiento hasta el trasplante renal	Numérica	Número de años

CAUSA DE LA ENFERMEDAD RENAL	Motivo a la que se le debe el desarrollo de la enfermedad renal	Motivo a la que se le debe el desarrollo de la enfermedad renal	Nominal	-Nefropatía primaria -Nefropatía secundaria Estructural. -Uropatía desconocida
PORCENTAJE DE COMPATIBILIDAD	Proporción tomando como referencia el numero 100, para relacionar compatibilidad entre receptor y donante	Cantidad como una fracción para relacionar compatibilidad entre receptor y donante	Numérica	0-100%
TIPO DE ANTIGENO LEUCOCITARIO HUMANO	Tipo de molécula que se encuentra en la superficie de la mayoría de las células del sistema inmune	Tipo de Componente del sistema inmune presentador del péptido antigénico al receptor linfocitario	Nominal	CMH CLASE I CMH CLASE II
ESQUEMA DE MEDICAMENTOS PARA LA INDUCCCIÓN	Tipo de medicamento utilizado en el inicio de la inmunosupresión	Tipo de medicamento utilizado en el inicio de la inmunosupresión	Nominal	Basiliximab Daclizumab Metilprednisolona
ESQUEMA DE MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES INICIALES	Tipo de medicamento utilizado posterior a inducción de inmunosupresión desde el inicio del trasplante renal	Tipo de medicamento utilizado como inmunosupresión desde el inicio del trasplante renal	Nominal	Prednisona, Ciclosporina -Tacrolimus Azatioprina-Acido Micofenólico Sirolimus
ESQUEMA DE MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES ACTUALES	Tipo de medicamento utilizado como inmunosupresión al momento de la pérdida del injerto	Medicamento utilizado como inmunosupresión al momento de la pérdida del injerto	Nominal	Prednisona, Ciclosporina -Tacrolimus Azatioprina-Acido Micofenólico Sirolimus
RECHAZO RENAL	Resistencia que presenta un cuerpo a la presencia del órgano trasplantado	Proceso en el cual el sistema inmune del paciente trasplantado ataca al órgano trasplantado	Dicotómica	Si / No
TIEMPO POSTRANSPLANTE EN QUE SE PRESENTÓ PERDIDA DEL INJERTO RENAL	Lapso de tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la pérdida del injerto renal	Lapso de tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la pérdida del injerto renal	Numérica	Número de años
TIEMPO DE ISQUEMIA	Lapso de tiempo transcurrido desde que el órgano es preservado en estado hipotérmico hasta el trasplante en el receptor	Tiempo en minutos transcurrido desde que el órgano es preservado en estado hipotérmico hasta el trasplante en el receptor	Numérica	Número de horas

TROMBOSIS DEL INJERTO	Formación de coagulo de sangre en el interior del vaso sanguíneo perfusor del injerto renal	Formación de coagulo de sangre en el interior del vaso sanguíneo perfusor del injerto renal	Dicotómica	Si/No
TIPO DE INFECCIÓN POSTRASPLANTE	Enfermedad provocada por microorganismos que invaden al organismo posterior al trasplante del receptor	Enfermedad provocada por microorganismos que invaden al organismo posterior al trasplante del receptor	Nominal	IVU CMV VEB EK
RECHAZO AGUDO	Resistencia que presenta un cuerpo a la fuerza ejercida por otro	Reacción antígeno anticuerpo contra órgano trasplantado que ocasiona deterioro agudo de la función del injerto renal	Nominal	-Celular -Humoral
RECHAZO CRONICO	Resistencia que presenta un cuerpo a la fuerza ejercida por otro, qu se padece a lo largo de mucho tiempo.	Reacción antígeno anticuerpo contra órgano trasplantado que ocasiona deterioro permanente de la función del injerto renal	Dicotómica	Si/No
RECIDIVA DE ENFERMEDAD DE BASE	Repetición de la enfermedad que ocasiono patología de base pre trasplante	Reaparición de la enfermedad que ocasiono patología de base pre trasplante	Dicotómica	Si / No
MUERTE DE PACIENTE CON INJERTO FUNCIONANTE	Fallecimiento de paciente por cualquier causa ajena a patología de base con injerto renal funcional	Perdida de la vida por cualquier causa ajena a patología de base con injerto renal funcional	Dicotómica	Si / No

g) DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Previa aprobación del comité de ética local del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se seleccionaron mediante los registros del servicio de trasplantes todos los pacientes trasplantados renales, que presentaron pérdida del injerto renal en el periodo comprendido del 1° de diciembre del 2011 al 1° de diciembre del 2021

Se realizó la revisión de los expedientes clínicos, tanto físicos como electrónicos, de los pacientes seleccionados; en total se revisaron 28 expedientes, reportándose una pérdida de información de 17 pacientes por presentar falta de expediente o expediente incompleto, la información obtenida se anotó en las hoja de recolección de datos (Anexo 4), diseñada de acuerdo a la variables del estudio,

posteriormente se registró la información de cada paciente en una base de datos electrónica elaborada *ex profeso*.

h) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 24, se realizó un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central, dependiendo de la distribución de las variables (media o mediana), y de dispersión (desviación estándar) de acuerdo a la distribución de cada variable.

Se calcularon frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Se calculó la media y desviación estándar como medida de dispersión de las variables cuantitativas, con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Calculamos curva de Kaplan –Meier, para valorar tiempo pos trasplante para la pérdida del injerto renal.

i) FACTIBILIDAD

El presente estudio fue factible de realizarse, puesto que se utilizaron los recursos habituales de la institución, considerando que el servicio de Trasplantes del Hospital de Pediatría UMAE, CMNSXXI, es un centro de referencia a nivel nacional para el manejo quirúrgico de estos pacientes, contando con la experiencia en el manejo de esta patología renal crónica.

La recolección de datos, así como el análisis estadístico se llevó a cabo por el investigador.

j) ASPECTOS ÉTICOS

Para realizar el presente proyecto de investigación hemos considerado las pautas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, en Fortaleza, Brasil de octubre 2013; así como también la Ley General de salud en el Título III, Capítulo III, artículo 41bis, fracción

II y el título quinto, capítulo único, Artículo 100 y el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud en el Título II, Capítulo I, Artículo 13,14,16 y 17.

Este estudio se apega al reglamento en materia de investigación de la ley General de Salud, según la cual el estudio corresponde a un protocolo *sin riesgo* por tratarse de un estudio observacional, donde se recolectó información existente, y no se realizaron intervenciones en los pacientes. El protocolo se sometió a evaluación por el comité local de Investigación en salud de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, obteniendo su aceptación y un número de registro Institucional R- 2022-3603-058.

La información obtenida para este estudio se mantuvo confidencial, asignándose un número de folio consecutivo a cada expediente de paciente revisado, evitando colocar su nombre; se resguardara la información recolectada durante 5 años y quedara bajo la custodia del Dr. Pierre Jean Aurelus, en su computadora de escritorio que se encuentra localizada en la oficina del servicio de Trasplantes.

No requiere de carta de consentimiento informado

k) RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS

Recursos humanos

Alumno:

Dr. Edwin Edred Flores Monárrez

Actividad Asignada: Revisión bibliográfica y elaboración de tesis.

Obtención de datos de los expedientes clínicos.

Análisis estadístico. Redacción del documento final.

Asesores Clínicos:

Dr Pierre Jean Aurelus

Dra. Eunice Cuervo

Actividades Asignadas: Dirección de tesis.

Revisión bibliográfica y de muestras de estudio
histopatológico de los pacientes incluidos en el estudio.

Asesor metodológico:

M. en C. Juan Carlos Núñez Enríquez

Actividad asignada: Revisión bibliográfica y revisión de tesis.

Análisis estadístico.

Recursos materiales

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

- Computadora Laptop.
- Internet Inalámbrico.
- Programa Microsoft Office para captura de los datos.
- Programa SPSS versión 24, para el análisis estadístico.
- Hojas de recolección de datos.
- Utensilios de escritorio como: bolígrafos, portaminas, marcatextos y corrector. Calculadora.
- Libreta de apuntes.

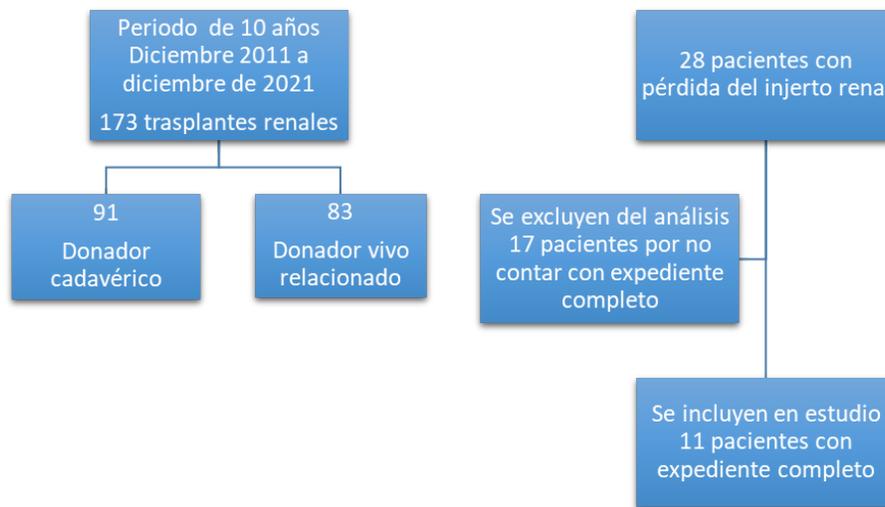
Recursos financieros

El presente estudio no requirió financiamiento adicional para su realización, puesto que se utilizaron los recursos financieros y materiales habituales del hospital.

Los únicos recursos financieros que se consideraron fueron los gastos de papelería, los cuales fueron cubiertos por el investigador principal.

VIII. RESULTADOS

Se realizaron en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo comprendido del 1 de diciembre 2011 al 1 de diciembre de 2021, un total de 173 trasplantes renales; de los cuales 91 fueron de donador cadavérico y 83 de donador vivo relacionado, de los cuales se obtuvieron a 28 pacientes con pérdida del injerto renal, para finalidades de este estudio se excluyeron a 17 pacientes por no contar con expediente completo, lo que nos deja una población final para la descripción de los resultados de 11 pacientes (N=11). (Figura1)



L

Figura 1. Población de estudio pacientes trasplantados renales con pérdida del injerto durante el periodo del 1° de diciembre del 2011 al 31 de diciembre del 2021, en el HP CMN Siglo XXI.

En el presente estudio, se observó que la distribución por sexo de los pacientes con pérdida del injerto renal en los últimos 10 años fue del 72.7% (n=8) para el sexo masculino, comparado con un 27.3% (n=3) del sexo femenino. (Tabla 1).

VARIABLES CUALITATIVAS DEMOGRÁFICAS		
	N=11	%
Sexo		
Masculino	8	72.7
Femenino	3	27.3

Tabla 1. Análisis descriptivo de variables demográficas cualitativas del total de pacientes trasplantados renales con pérdida del injerto renal en durante el periodo del 1° de diciembre del 2011 al 31 de diciembre del 2021, en el HP CMN Siglo XXI, HP CMN Siglo XXI

Dentro de las variables cuantitativas prequirúrgicas del estudio, se observó que la edad en años al diagnóstico de la ERCT de acuerdo con la clasificación de KDIGO (2020) fue mínima de 1 año y máxima de 7, con una media de 4 años, de estos pacientes el Filtrado Glomerular al diagnóstico de la ERC, fue de 4.2 ml/m²SC/min el valor mínimo, el medio de 21.2 ml/m²SC/min y finalmente el máximo de 63 ml/m²SC/min.

La edad más pequeña al momento del trasplante renal fue de 1 año, contra la máxima de 7 años y la media de 4. (Tabla 2)

VARIABLES CUANTITATIVAS PREQUIRÚRGICAS		
	Media	Mínimo – Máximo
Filtrado Glomerular al diagnóstico de la ERC ml/m ² SC/min	21.2	4.2 63
Edad al diagnóstico de la ERC Años	4	1 – 7
Edad al Trasplante Renal Años	7.4	6 – 10

Tabla 2. Análisis descriptivo de variables cuantitativas prequirúrgicas.

En nuestra población de estudio, destaco como etiología primaria de la ERC al momento del trasplante, la Uropatía y Nefropatía ambas presentes en 4 pacientes respectivamente, correspondiéndoles un 36% a cada una, seguida de la Glomerulonefritis Primaria la cual se presentó en 2 pacientes (18%), y por último la de menor frecuencia fue la causa desconocida, evidenciada solo en 1 paciente (9%).(Tabla 3)

VARIABLES CUALITATIVAS PREQUIRÚRGICAS		
Etiología de la ERC	N=11	%
GMN Primaria	2	18

Uropatía	4	36
Nefropatía	4	36
Desconocida	1	9

Tabla 3. Análisis descriptivo de variables cualitativas prequirúrgicas, Etiología de ERC.

Para el análisis de las variables transquirúrgicas, y como objetivo específico del presente estudio se analizó el tipo de donador renal de los paciente que presentaron pérdida del injerto, observandose que en 7 de ellos (64%) fueron donadores No relacionados de tipo cadavérico, mientras que el 34% (n=4) correspondio a donador Vivo Relacionado. (Tabla 4)

VARIABLES CUALITATIVAS TRANSQUIRÚRGICAS		
Tipo de Donador	N=11	%
Vivo Relacionado	4	36
Cadavérico	7	64

Tabla 4. Análisis descriptivo de variables cualitativas transquirúrgicas, sobre el tipo de donador de los pacientes trasplantados renales con pérdida del injerto.

Como variables cuantitativas a describir durante el evento transquirúrgico, para este estudio consideramos importante comentar el tiempo de isquemia de acuerdo con la relación de injerto otorgado de donador cadavérico vs vivo relacionado, para el donador cadaverico se cuantifico una mínima de 18.5 horas, contra una máxima de 23 hrs. Mientras que para el donador vivo relacionado el tiempo de isquemia fue en cuantificado en minutos obteniendo una isquemia mínima de 49 minutos, media de 55 y finalmente máxima de 60 minutos. (Tabla 5)

VARIABLES CUANTITATIVAS TRANSQUIRÚRGICAS		
Tiempo de Isquemia	Media	Mínimo – Máximo
Donador Cadavérico		

Horas	20.5	18.5- 23
Donador Vivo relacionado		
Minutos	55	49 – 60

Tabla 5. Análisis descriptivo de variables cuantitativas transquirúrgicas, sobre el tiempo de isquemia fría según el tipo de donador.

En el periodo postquirúrgico para fines de este estudio se cuantificaron los valores del filtrado glomerular medidos en ml/m²SC/min, dentro del período de estudio se presentó 1 defunción durante el postquirúrgico inmediato y la segunda antes de cumplir los 3 años de seguimiento, dándonos una muestra total para esta variable de 9 pacientes.

El filtrado glomerular se midió al 1er y 3er año postrasplante, encontrando que durante el 1er año el valor mínimo fue de 58 ml/m²SC/min, y el máximo de 163 ml/m²SC/min, observándose una disminución progresiva de este rango en relación al tiempo de evolución describiendo que a los 3 años, el valor mínimo fue de 7.15 ml/m²SC/min, y el máximo de 88.2 ml/m²SC/min, lo que describe la pérdida de la función renal de un estadio 1 a estadio 3 en menos de 3 años.

VARIABLES CUANTITATIVAS POSTQUIRÚRGICAS		
	Media	Mínimo – Máximo
Filtrado Glomerular al año postrasplante ml/m ² SC/min	88	58 – 163
Filtrado Glomerular al 3er año postrasplante ml/m ² SC/min	43.1	7.15 – 88.2

Tabla 6. Análisis descriptivo de variables cuantitativas postquirúrgicas, sobre el filtrado glomerular desde el 1er año hasta el 3er año postrasplante renal.

Una vez que se realiza el trasplante renal, el paciente debe iniciar de forma rigurosa un esquema de inmunosupresión determinado por protocolo hospitalario, el esquema de inmunosupresión de inducción es a base de anticuerpos monoclonales o inmunoglobulina Antilinfocitos T, con el objetivo de

disminuir el alloreconocimiento y prevenir el rechazo agudo. Posteriormente se continúa con la terapia de inmunosupresión de inicio; la inmunosupresión previo a la pérdida del injerto fue modificada en mas del 50% de los pacientes.

VARIABLES CUALITATIVAS POSTQUIRÚRGICAS		
	N=11	%
Inducción De Inmunosupresión		
Basiliximab	5	45
Timoglobulina	6	54
Inmunosupresión De Inicio		
Tacrolimus	8	72
Ciclosporina	2	18
Sin Inmunosupresión	1	9
Inmunosupresión al momento de pérdida del injerto	n=9	
Ciclosporina	1	11
Sirolimus	3	33
Tacrolimus	5	55

Tabla 7. Análisis descriptivo de variables cualitativas postquirúrgicas sobre el tipo de medicamento utilizado como inmunosupresión de los pacientes trasplantados renales con pérdida del injerto renal.

* Los esquemas de inmunosupresión incluyen Inhibidor de la calcineurina acompañado de Micofenolato o Azatioprina y prednisona

Para el estudio de las variables cualitativas postquirúrgicas que tuvieron una relevancia en la pérdida del injerto renal se determinaron 2 principalmente, el rechazo agudo y la infección por CMV, describiendo que tanto el rechazo agudo como la infección por CMV se presentaron en el 72% (n=8) cada una de ellas. La seropositividad a CMV confiere un riesgo intermedio a pacientes postrasplantados

VARIABLES CUALITATIVAS POSTQUIRÚRGICAS		
	N=11	%
Rechazo agudo		
Si	8	72.7
No	3	27.3
Seropositividad a CMV		
IgG CMV (+)	8	72.7

Tabla 8. Análisis de variables cualitativas postquirúrgicas, sobre la presencia de rechazo agudo e infección por CMV, durante evolución previo a la disfunción del injerto renal de los pacientes trasplantados.

Con respecto a los valores de Creatinina postrasplante renal, se realizó la medición en 3 momentos diferentes del estudio al 1er, 6to mes y al 1er año postqui

VARIABLES CUANTITATIVAS POSTQUIRÚRGICAS		
	Media	Mínimo – Máximo
Niveles de Cr (mg/dl) Postrasplante Renal		
1 mes	0.52	0 - 0.9
6 meses	0.6	0 -1.23
1 año	0.62	0 -1.67
Tiempo en presentar perdida del injerto		
Años	3	0 - 6

Tabla 9.

Análisis de variables cuantitativas sobre los niveles séricos de creatinina durante el tiempo postrasplante previo a presentar la pérdida del injerto renal.

El tiempo de vida del injerto renal se describe en la tabla de kaplan meier, donde se observa la perdida de la función del injerto renal a partir del 3 año postrasplante con un máximo de sobrevida del injerto renal de 6 años.

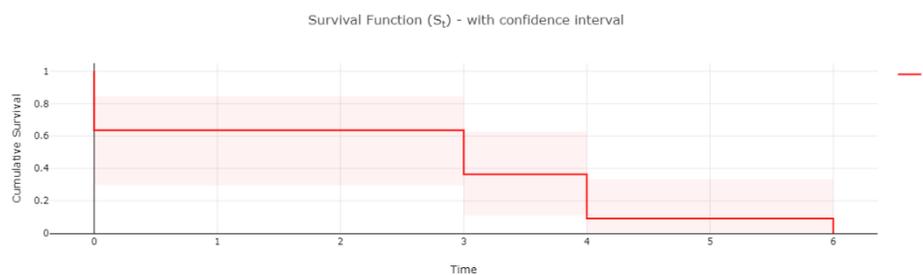


Tabla 10.

Análisis de Kaplan Meier que evalúa el tiempo de supervivencia del injerto renal

Al realizar en análisis de la sobrevida de los pacientes incluidos en este estudio (n=11), podemos concluir que el 90% de nuestros pacientes (n=10), presentaron

una sobrevida igual al 1er año y al 3er año postrasplante, presentando una sobrevida menor a los 5 años (81%). Sobrevida menor a la reportada en la literatura mundial la cual describe es del 96.7% al año y del 90.7% a los 5 años.

VARIABLES CUALITATIVAS POSTQUIRÚRGICAS		
	N=11	%
Sobrevida Postrasplante Renal		
1 año	10	90
3 años	10	90
5 años	9	81
Causas de Pérdida del Injerto		
Rechazo humoral Crónico	6	54
Trombosis	2	18
Rechazo Agudo	1	9
Muerte Con Injerto Funcionante	2	18

Tabla 11. Análisis de las variantes cualitativas postquirúrgicas, sobrevida postrasplante y causas de la pérdida del injerto renal de los pacientes postrasplantados renales durante el periodo del 1° de diciembre del 2011 al 1 de diciembre del 2021, en el HP CMN Siglo XXI.

IX. DISCUSIÓN

La principal meta en el trasplante renal es lograr la mayor y mejor sobrevida del injerto y del paciente, en parte optimizando la tolerancia inmunológica del injerto.

El objetivo de esta revisión fue describir la causa más frecuente de pérdida del injerto renal en los últimos 10 años en nuestra institución hospitalaria.

El diagnóstico de daño renal agudo en el trasplante renal resulta un desafío, dada la variabilidad de la creatinina sérica relacionada con la titulación de fármacos inmunosupresores y el estado de volemia. El diagnóstico de rechazo se realiza utilizando los criterios de Banff. (Anexo 3)

La evidencia científica para el tratamiento del rechazo es escasa, además de presentar una gran variabilidad entre los grupos en cuanto a tratamientos complementarios (esteroides, gammaglobulina, terapia monoclonal, entre otros) a fin de detener su producción.

Se espera que un injerto renal exitoso logre recuperar las funciones que dependen del riñón, mejorando el crecimiento y desarrollo del paciente y sobre todo la calidad de vida del niño y su entorno familiar y social.

Casi el 80% de las pérdidas se deben al fracaso del injerto y retorno a la terapia de sustitución renal (diálisis, hemodiálisis o retrasplante).

La presencia de eventos de rechazo agudo, su frecuencia e intensidad, la infección por Citomegalovirus, el tiempo de isquemia prolongada, la edad del donador, así como presencia de hipertensión o dislipidemias en el receptor, son factores de riesgo de importancia para el desarrollo de rechazo crónico, y por consiguiente pérdida de la función del injerto renal.

Dentro de las variables de nuestro trabajo se consideraron puntos relevante la isquemia fría, misma que se define como el tiempo transcurrido medido en horas entre la perfusión del órgano con la solución de preservación (4°C) y el desclampaje arterial en el receptor (García, 2014), en nuestros estudios observamos que el tiempo de isquemia fría tuvo una media de 20.5 horas, en los

receptores de donantes cadavéricos, no obstante en los receptores de donador vivo relacionado se observó un tiempo de isquemia menor a 1hr, ambos valores no comparables entre si al tratarse de diferente tipo de donante.

La enfermedad renal de base que se documenta en el estudio coincide con la etiología reportada en la literatura, que indica a la patología urológica, seguida de las nefropatías (displasias e hipoplasias) como principales causas de enfermedad renal crónica en la edad pediátrica.

Se encuentra descrito que los injertos renales de donantes vivos conllevan menor riesgo inmunológico comparado con los de donante cadavérico, por el grado de histocompatibilidad, la mejor conservación del injerto, el menor tiempo de isquemia fría, por lo tanto la estratificación del riesgo inmunológico es esencial para valorar la terapia inmunosupresora adecuada a cada paciente, en nuestro estudio predominan los donantes cadavéricos (64%) lo que puede relacionarse con un riesgo de estratificación inmunológica alta.

La supervivencia de los pacientes pediátricos postrasplantados a mejorado con el paso del tiempo, esto con el apoyo de los avances tecnológico- farmacéuticos y el uso de nuevas terapias inmunosupresoras, aunque los resultados obtenidos en el presente se encuentran por debajo de la supervivencia descrita en la literatura mundial, donde al año postrasplante en nuestro reporte se describe el 90% comparado con el 96.7% y a los 5 años del 81% comparado con 90.7% a nivel mundial.

La introducción de nuevos fármacos inmunosupresores durante el paso del tiempo ha beneficiado la supervivencia del injerto renal; fármacos como los inhibidores de la calcineurina, inhibidor selectivo de la inosinmonofosfato deshidrogenasa; que en terapia conjunta presentan un mayor efecto inmunosupresor; así como la terapia de inducción pretrasplante con anticuerpos monoclonales; en nuestro estudio utilizando terapia triple de inmunosupresión, con lo cual se logró mantener una sobrevida del injerto de 3 años; así mismo disminuyendo el riesgo de presentar rechazo agudo del injerto renal.

X. LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

En nuestro estudio hay limitaciones, fundamentalmente derivadas del carácter retrospectivo y descriptivo del análisis.

La incapacidad para documentar en este estudio las determinaciones de histocompatibilidad, provocando que se considera una limitación del estudio

Para el diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos se requieren 3 pilares en forma concomitante: lesiones histológicas, evidencia de interacción anticuerpos-endotelio y anticuerpos donante específico, siendo este un reto importante para la adecuada categorización del paciente con pérdida del injerto.

XI. CONCLUSIONES

En conclusión, observamos que en este estudio las principales causas de pérdida del injerto renal fueron el rechazo humoral crónico mediado por anticuerpos en más del 54% de los pacientes, seguida de la trombosis vascular del injerto renal y en 3er lugar la muerte con el injerto funcionando (18%) por debajo del porcentaje reportado en literatura.

Sin embargo, las causas de la pérdida del injerto más allá del primer año postrasplante no se modifican respecto a lo descrito en la literatura.

Es necesario continuar realizando mejoras en el manejo, mantener seguimiento con biopsias iterativas para la evaluación de las lesiones histológicas, así lograr instaurar modificaciones en el manejo inmunosupresor, y prolongar la vida del injerto renal; con esto contribuir y lograr el objetivo del trasplante renal, el de mejorar la calidad de vida del paciente pediátrico postrasplantado, así como disminuir el porcentaje de pérdida del injerto renal en nuestra unidad hospitalaria.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. García C., Vila A., Trasplante renal pediátrico, *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:435-53
2. Esparza-Aguilar M, Ochoa-Esquivel RC, BarajasGonzález A, Ávila-Rosas H. Mortalidad en México por enfermedad renal crónica en menores de 20 años de edad, 2000-2014. *Rev Mex Pediatr.* 2019; 86(2):58-64
3. Espinosa-Cuevas M, Enfermedad renal, *Gac Med Mex.* 2016;152 Suppl 1:90-6
4. Fernández C, Melgosa Hijosa M, enfermedad renal crónica en la Infancia. Diagnóstico y tratamiento; *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:385-401.
5. Medeiros-Domingo M, Trasplante renal. Aspectos pediátricos, *Rev Mex de trasplantes*, Vol. 9, Supl. 1 Enero-Abril 2020. pp s30-s32.
6. Lee YH y Kang HK. Trasplante de riñón pediátrico. Review article *Child Kidney Dis* 2021;25:8-13.
7. M. L. Monteverde¹, J. C. López. Sobrevida de paciente e injerto en niños con trasplante renal: experiencia del Hospital Garrahan en dos periodos. *Medicina Infantil* Vol. XXIII N° 2 Junio 2016
8. Scott Davis and Sumit Mohan. Managing Patients with Failing Kidney Allograft. *CJASN* 17: 444–451, March, 2022
9. Smith JM, Stablein D, Singh A, Harmon W, McDonald RA. Decreased risk of renal allograft thrombosis associated with interleukin-2 receptor antagonists: a report of the NAPRTCS. *Am J Transplant* 2006;6:585-8.
10. M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC et al. Banff 2009 Meeting Report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010;10:464-71
11. Mosquera J., Diagnostic criteria of antibody-mediated rejection in kidney transplants, Vol. 31. Issue. 4. July 2011, pages 379-504
12. Oomen L, Bootsma-Robroeks C, Cornelissen E, de Wall L and Feitz W (2022) Pearls and Pitfalls in Pediatric Kidney Transplantation After 5 Decades. *Front. Pediatr.* 10:856630
13. J. Van Arendonk K, Age at Graft Loss after Pediatric Kidney Transplantation: Exploring the High-Risk Age Window, *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 1019–1026, 2013.
14. Pérez-Sola MJ, Castón JJ, Solana R, Rivero A, Torre-Cisneros J. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(1):38-47
15. Lyengar A., Paediatric kidney transplantation in under-resourced regions—a panoramic view. *Pediatric Nephrology* (2022) 37:745–75

XIII. ANEXOS

ANEXO: 1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL RECHAZO HUMORAL ACTIVO

1. Evidencia morfológica de daño tisular
Debe incluir al menos uno de las lesiones siguientes:
Glomerulopatía del trasplante (cg >0) (si no hay evidencia de microangiopatía trombótica crónica o glomerulonefritis. Esta definición incluye la presencia de cambios a nivel de la microscopía electrónica aunque no sean evidentes en el microscopio óptico (cg1a)
Multilaminación de los capilares peritubulares evaluados mediante microscopía electrónica
Fibrosis de la íntima de nueva aparición una vez excluidas otras causas
2. Evidencia de interacción actual o reciente de los anticuerpos con el endotelio
Debe incluir al menos uno de los siguientes
Deposición de C4d lineal en los capilares peritubulares mediante una técnica de inmunofluorescencia o parafina
Inflamación moderada e la microcirculación ([g + ptc] ≥2) in en ausencia de glomerulonefritis. Si existe rechazo celular, cambios borderline o infección la presencia de ptc ≥ 2 exclusivamente, no es suficiente y g debe ser ≥1
Aumento de la expresión de genes asociados al diagnóstico de rechazo humoral
3. Evidencia serológica de la presencia de DSA contra antígenos HLA u otros antígenos
La presencia de C4d o de transcritos de rechazo humoral sugieren la presencia de anticuerpos aunque estos sean negativos.

ANEXO: 2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL RECHAZO CELULAR MEDIDO POR CÉLULAS T CRÓNICO ACTIVO

Grado IA
Inflamación intersticial que afecta > 25% del córtex (ti score 2 o 3) y >25% of de las áreas con fibrosis intersticial (i-IFTA score 2 o 3) con tubulitis moderada (t2) que afecta a uno o más
Otras patologías que pueden asociarse a i-IFTA deben ser excluidas.
Grado IB
Inflamación intersticial que afecta > 25% del córtex (ti score 2 o 3) y >25% of de las áreas con fibrosis intersticial (i-IFTA score 2 o 3) con tubulitis severa (t3) que afecta a uno o más
Grado II
Arteriopatía crónica (fibrosis íntima con inflamación de células mononucleares y formación de neointima).

ANEXO: 3

REVISIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE BANFF 2017 DE RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS (RMAC) Y RECHAZO MEDIADO POR CÉLULAS T (RMCT) EN ALOINJERTOS RENALES

-
1. **Normal**
 2. **Cambios mediados por anticuerpos (puede coincidir con categorías 3, 4, 5 y 6)**

Se basa en la demostración de anticuerpos antidonante circulantes, C4d+ y patología del injerto

 - a) **Depósitos de C4d sin evidencia morfológica de rechazo activo**

C4d+, presencia de anticuerpos antidonante circulantes, ausencia de signos de rechazo agudo o crónico celular o humoral (p. ej., g0, cg0, ptc0), no laminación ptc (<5 láminas en microscopio electrónico), no NTA-like con mínima inflamación. Casos con cambios *borderline* simultáneos se consideran indeterminados
 - b) **Rechazo agudo mediado por anticuerpos^a**

C4d+, presencia de anticuerpos antidonante circulantes y evidencia morfológica de daño tisular agudo, como (tipo/grado):

 - I. NTA-like, mínima inflamación
 - II. Inflamación en capilares peritubulares y/o glomerulares (ptc/g >0) y/o trombosis
 - III. Arterial, v3
 - c) **Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos^a**

C4d+, presencia de anticuerpos antidonante circulantes y evidencia morfológica de daño tisular crónico, tales como dobles contornos en capilares glomerulares y/o multilaminación de membrana basal de capilares peritubulares y/o fibrosis intersticial/atrofia tubular y/o engrosamiento fibrointimal en arterias
 3. **Cambios *borderline*: «sospecha» de rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6).** Esta categoría se usa cuando no hay arteritis intimal, pero sí hay focos de tubulitis (t1, t2 o t3) con leve infiltración intersticial (i0 o i1) o infiltración intersticial (i2, i3) con leve tubulitis (t1)
 4. **Rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6)**
 - a) **Rechazo agudo mediado por células T (tipo/grado)**
 - IA. Casos con inflamación intersticial significativa (> 25% del parénquima afectado, i2 o i3) y focos de moderada tubulitis (t2)
 - IB. Casos con inflamación intersticial significativa (>25% del parénquima afectado, i2 o i3) y focos de tubulitis grave (t3)
 - IIA. Casos con arteritis intimal leve-moderada (v1)
 - IIIB. Casos con arteritis intimal grave que afecta a >25% del área luminal (v2)
 - III. Casos con arteritis «transmural» y/o cambios fibrinoides arteriales y necrosis de células de capa media muscular con infiltrado inflamatorio linfocítico acompañante (v3)
 - b) **Rechazo crónico activo mediado por células T**

«Vasculopatía crónica del injerto» (fibrosis de la íntima arterial con infiltrado inflamatorio mononuclear en la fibrosis, formación de neoíntima)
 5. **Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de ninguna etiología específica** (puede incluir esclerosis vascular y glomerular no específicas, pero la gravedad se gradúa por los hallazgos túbulo-intersticiales)

Grado

 - I. Fibrosis intersticial leve y atrofia tubular (<25% del área cortical)
 - II. Fibrosis intersticial moderada y atrofia tubular (26-50% del área cortical)
 - III. Fibrosis intersticial grave y atrofia tubular (>50% del área cortical)
 6. **Otros:** cambios no considerados secundarios a rechazo agudo y/o crónico (pueden incluir lesiones aisladas g, cg, o cv y coincidir con categorías 2, 3, 4 y 5)
-

ANEXO 4:

TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

"CAUSAS MAS FRECUENTES DE PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL EN LOS ULTIMOS 10 AÑOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI SILVESTRE FRENK FREUND"		Folio		
		Fecha de revisión del expediente clínico		
		Día	Mes	Año
A DATOS DEMOGRÁFICOS				
01	Edad en años:	Sexo: 1) Masculino 2) Femenino		
B DATOS PREQUIRURGICOS				
01	Edad al momento de diagnostico de Insuficiencia Renal:	Edad al momento del Trasplante:		
02	CAUSA DE LA INSUFICIENCIA RENAL:			
03	1. Hipoplasia renal 2. Deshidratación	3. Glomerulopatía secundaria 4. Glomerulopatía primaria 5. Poliquistosis renal	6. Uropatías 7. Desconocida	
04	FILTRACIÓN GLOMERULAR AL MOMENTO DEL TRASPLANTE:			
05	TIPO DE TRASPLANTE:	PARENTESCO DEL DONADOR:		
	1. Donador Vivo Relacionado 2. Donador Vivo No Relacionado 3. Donador Fallecido	Padre 1. Madre 2. Hermano 3. Tio/Tia 4. Otro Familiar 5. Sin Parentesco		
06	PORCENTAJE DE COMPATIBILIDAD: 0-100%	TIPO DE ANTIGENO LEUCOCITARIO HUMANO: 1. CMH CLASE I 2. CMH CLASE II		
C DATOS TRANSQUIRURGICOS				
01	Tiempo de isquemia: _____ horas	TROMBOSIS: Si No:		
D DATOS POSTQUIRURGICOS				
01	ESQUEMA DE MEDICAMENTOS PARA LA INDUCCCIÓN: 1. basiliximab 2. Timoglobulina	ESQUEMA DE MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES INICIAL: 1. Prednisona, 2. ciclosporina – 3. tacrolimus 4. Azatioprina- 5. acido micofenolico 6. Sirolimus	ESQUEMA DE MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES ACTUAL: 1. Prednisona, 2. ciclosporina 3. tacrolimus 4. Azatioprina 5. acido micofenolico 6. Sirolimus	
CREATININA SÉRICA POSTRASPLANTE : 1 SEMANA _____				
MES 1 3 6 9 12 36 60				
Sobrevida Si No: 1año _____ 3años: _____ 5 años: _____				
02	Rechazo Renal: si No	Tiempo posttrasplante en que se presentó perdida del injerto renal: _____ años		

03	RECHAZO AGUDO: 1 .Celular 2.Humoral	RECHAZO CRÓNICO: Si No
04	SEROPOSITIVIDAD A CMV Recidiva De Enfermedad De Base: SI NO Si No	MUERTE DE PACIENTE CON INJERTO FUNCIONANTE: Si No
	FILTRACIÓN GLOMERULAR AL AÑO, 3 Y 5 AÑOS POSTRANSPLANTE	

ANEXO 5:

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **Unidad de Alta Especialidad Hospital Pediatría** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **CAUSAS MAS FRECUENTES DE PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL EN LOS ULTIMOS 10 AÑOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI SILVESTRE FRENK FREUND** Es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- Edad cronológica al diagnóstico, Género, Peso.
- Edad al momento del trasplante renal
- Tipo de injerto

Donador Vivo, Donador Cadavérico

- Tipo de inmunosupresión de inducción, y de mantenimiento
- Histocompatibilidad
- Tiempo de isquemia fría
- Creatinina sérica pretrasplante y postrasplante

Presentó complicaciones como:

- Trombosis
- Infección por CMV, EB, KB
- Rechazo Agudo
- Rechazo humoral crónico
- Muerte de paciente con injerto funcionante
- Recidiva de enfermedad de base

ANEXO 6:

**MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD
Y PROTECCION DE DATOS**

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **CAUSAS MAS FRECUENTES DE PÉRDIDA DEL INJERTO RENAL EN LOS ULTIMOS 10 AÑOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI SILVESTRE FRENK FREUND.**

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente:

Dr. Pierre Jean Aurelus
Categoría contractual: Médico Cirujano Pediatra, adscrito al servicio de Trasplantes,
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Investigador(a) Responsable

