



Universidad Autónoma De Querétaro

Facultad De Medicina

Maestría en Ciencias en Biomedicina

“DESCRIPCIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE IL-10, IL-17 E IL-21 EN
PACIENTES ADULTOS CON TRASPLANTE RENAL ALOGÉNICO A
PARTIR DE LOS 12 MESES POSTRASPLANTE.”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestro en Ciencias en Biomedicina.

Presenta:

MED. GRAL. HILDA EDITH NORIEGA JIMÉNEZ

Dirigido por:

DRA. GUADALUPE ZALDÍVAR LELO DE LARREA

Dra. Guadalupe Zaldivar Lelo de Larrea.
Presidente

Dr. Carlos Francisco Sosa Ferreyra
Secretario

Dra. Rosa Martha Pérez Serrano
Vocal

Dr. Alfredo Uribe Nieto
Suplente

Dr. Daniel Alberto Amador Robles
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.
Septiembre 2019
México

RESUMEN

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que progresan a la insuficiencia renal en fase terminal, con mayor frecuencia, son tratados con base a protocolos de sesiones de diálisis peritoneal (DP), hemodiálisis (HD) o trasplante renal. La evolución clínica depende de varios factores, sin embargo, al ser una enfermedad crónica degenerativa se sabe que terminará por perder la funcionalidad del órgano, agravando el estado de salud y poniendo en riesgo la vida del paciente. En estos casos, el trasplante renal se ha convertido en el tratamiento óptimo, sin embargo, el promedio de viabilidad del riñón es menor a 10 años. Con los avances biotecnológicos y el mejoramiento de las técnicas clínico-quirúrgicas se ha logrado realizar un gran número de trasplantes con alto porcentaje de éxito, no obstante, existen complicaciones postquirúrgicas que deben ser prevenidas y diagnosticadas a tiempo para salvaguardar el órgano y prolongar la calidad de vida del paciente. Una de las complicaciones más graves es la disfunción crónica del trasplante renal alogénico. Actualmente el diagnóstico es a través del monitoreo de la tasa de filtrado glomerular, y al verse modificada se realiza la búsqueda de cambios morfológicos por ecografía, angiografía digital, la cual es altamente tóxica, y se conforma el diagnóstico por biopsia renal que es una técnica invasiva; este conjunto de pruebas determina la falla renal en una fase tardía. La presente investigación es el inicio de esta línea de investigación que pretende crear un perfil de riesgo, tomando en cuenta diferentes biomarcadores para detectar CRAD de forma oportuna, sensible y específica; se inició evaluando 3 citocinas involucradas en la respuesta inmune (IL-10, IL-17 e IL-21) mediante citometría de flujo. Se encontró una diferencia significativa en la IL17, la cual se elevó en pacientes con disminución de la TFG, no se encontró diferencia significativa en IL10, y no fue posible la medición de IL21.

Palabras Clave: Disfunción Crónica del Trasplante Renal Alogénico, Trasplante Renal, Biomarcadores

ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease (CKD) which develop kidney failure on a terminal stage, are frequently treated according to protocols of peritoneal dialysis sessions (PD), hemodialysis (HD), or kidney transplant. The clinical evolution depends on several causes, however, being a chronic degenerative disease, it is known that the organ will eventually lose its functionality, deteriorating the health condition and putting the patient's life at risk. On those cases, kidney transplant has become the ideal treatment, nevertheless, the average of the kidney's viability is less than 10 years. With biotechnological advances and the improvements on clinical and surgical techniques it has been possible to perform a large number of transplants with a high success rate, even so, there have been postsurgical complications which must be prevented and diagnosed in time in order to safeguard the organ and to prolong the patient's life quality. One of the most serious complications is the Chronic Renal Allograft Dysfunction (CRAD). Nowadays the diagnosis is made through the observation of the glomerular filtration rate (GFR), whenever it is altered a search is made to look for morphological changes through ecography, digital angiography, which is extremely toxic, and the diagnosis is verified by a kidney biopsy, which is an invasive technique; these tests' combination determine kidney failure on a late stage. The present investigation shows the beginning of a line of research that expects to create a risk profile, taking into consideration different biomarkers to detect CRAD on a timely, sensible and specific way. The investigation started by the assessment of 3 cytokines involved in immune response (IL-10, IL-17 e IL-21) by flow cytometry. Results indicated a significant difference on the IL17, which increased on patients with TFG decrease of the GFR, whereas IL10 hadn't significant difference and IL21 wasn't measurable.

Key Words: Chronic Renal Allograft Dysfunction, Kidney Transplant, Biomarkers

DEDICATORIA

A Dios, que nos ilumina, para conocerlo más a través de la ciencia. Y a la Virgen María que es nuestro recurso ordinario.

A mis hijos, José Guillermo y María Edith, y a todos los hijos que tienen una madre dedicada a la ciencia, para que comprendan que por el amor que les tenemos, tratamos de dejarles un mundo mejor.

A mi esposo Guillermo, y todos aquellos que tienen una esposa que ejerce la medicina, que, aunque los enloquecen nuestras ocupaciones, sepan que siempre vamos a amar a nuestras familias por sobre todo.

A mi madre y a todas las mamás que inspiran a sus hijas a creer que son capaces de lograr todos los objetivos que se propongan, y, además, ser mamás.

A mi padre y a todos los pacientes con insuficiencia renal que fallecieron, para que sepan que en su memoria vamos a seguir investigando, porque ustedes aprendieron a valorar lo que es un día más de vida.

A mis maestros y todos los maestros, para que, al ver cómo sus alumnos crecemos, sepan que cada esfuerzo ha valido la pena.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por la oportunidad de vivir y la capacidad de ayudar a los demás cada día.

A mi esposo Guillermo, por todo el amor con el que me impulsas a ser mejor cada día.

A mis hijos: María Edith, que en tus primeros meses de vida me inspiraste a emprender este camino, y me acompañaste durante tus primeros años de vida con tus sonrisas y abrazos. **Y José Guillermo**, que me acompañaste en mi vientre mientras aprendía y viviste tu primer año entre libros y laboratorios.

A mi madre Ing. Hilda Edith Jiménez Robles, por enseñarme a ser siempre una madre fuerte y capaz de superar todos los obstáculos, así como ser una fuente inagotable de amor y ternura para mis hijos, y ayudarme a cuidar a mis bebés con tanto amor.

A mi padre, Ing. Joaquín Noriega Montes †, porque ahora que no está entre nosotros, nos permite sentir su amor a través de las personas que lo amaron.

A mis hermanos Joaquín, por ser mi compañero de la infancia, **a Luz** por ser la alegría de mi juventud, **y a mi cuñada Gaby** por hacer tan feliz a mi hermano.

A mis suegros Carlos y Rosy, así como **a mis cuñados, Rosy, Rodrigo, Carlos y Nelly**, por todo el amor con que cuidaron a mis hijos para que yo pudiera dedicarme a estudiar.

A la Universidad Autónoma de Querétaro, al Fondo de Proyectos Especiales de Rectoría (FOPER 2018 y 2019) y a CONACyT, por darme la oportunidad de cursar este programa educativo.

A mi querida Facultad de Medicina, que me formó como médico e investigador, inculcándome el respeto por la vida y la salud.

A mis maestros por compartir sus conocimientos.

A mis compañeras y amigas: Ángeles, Dulce y Atenea, por todos los momentos de alegría, preocupación o tristeza que vivimos juntas.

A la Dra. Guadalupe Zaldívar Lelo de Larrea, por permitirme estudiar este posgrado bajo su tutela.

A la Dra. Rosita Pérez Serrano, por todas sus enseñanzas y horas en el laboratorio, que me ayudaron a ser alguien mejor ahora, que cuando entré al posgrado.

A mis sinodales Dr. Carlos Sosa, Dr. Alfredo Uribe y Dr. Daniel Amador por todas sus aportaciones para mejorar este trabajo.

A los pacientes y médicos del área de trasplantes del Hospital General de Querétaro, por su participación indispensable en este proyecto.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	I
ABSTRACT	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTOS	IV
TABLA DE CONTENIDOS	VI
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS	VIII
INTRODUCCIÓN	1
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	3
JUSTIFICACIÓN	4
ANTECEDENTES	5
1. ASPECTOS CLÍNICOS	5
1.1 Anatomía y Fisiología Renal	5
1.2 Enfermedad Renal Crónica Terminal	7
1.3 Trasplante Renal	17
1.4 Disfunción Crónica del Trasplante Renal Alogénico	24
2. ASPECTOS BIOMOLECULARES	28
2.1 Biomarcadores	28
2.2 IL 10, IL 17 e IL 21 en la CRAD	29
OBJETIVO GENERAL	33
OBJETIVOS ESPECIFICOS	33
MATERIALES Y MÉTODOS	34
1. TIPO DE ESTUDIO	34
2. POBLACIÓN	34

2.1	Criterios de inclusión.	34
2.2	Criterios de exclusión.	34
2.3	Criterios de eliminación.	34
3.	MUESTRA Y TIPO DE MUESTRA	35
4.	TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS Y ESTADÍSTICOS.	35
4.1	Recabación de información de los pacientes.	35
4.2	Toma y almacenamiento de muestras.	36
4.3	Citometría de Flujo	36
4.4	Análisis estadístico	37
	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	38
1.	ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO.	38
2.	ANÁLISIS BIOMOLECULAR.	47
	CONCLUSIONES	50
	REFERENCIAS	51

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de ERC. (Gorostidi, 2014)	8
Tabla 2. Pronóstico para pacientes con ERC de acuerdo a su clasificación de TFG y albuminuria.....	9
Tabla 3. Categorías de daño crónico de la patología del trasplante renal. Clasificación de Banff 05 (Pascual, 2012).	27
Tabla 4. Datos sociodemográficos de pacientes trasplantados renales en el Hospital General De Querétaro 2012-2017.	39
Tabla 5. Datos clínicos de pacientes trasplantados renales en el Hospital General de Querétaro 2012-2017.....	41
Tabla 6. Efecto de tipo de terapia de sustitución renal sobre Δ Cr.	46
Tabla 7. Análisis de Varianza.	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Partes de la nefrona. (Netter, 2011).....	5
Figura 2. Valores normales de TFG para la edad. (KDIGO, 2012).	6
Figura 3. Riesgos por etapas de ERC. (EPIRCE, 2009).....	13
Figura 4. Costos de tratamiento de pacientes con ERC. (EPIRCE, 2009).....	16
Figura 5. Total de trasplantes realizados a nivel mundial durante el periodo 2000-2015. (OMS, 2016)	18
Figura 6. Número total de trasplantes de riñón en América durante el 2000-2015. (OMS, 2016)	19
Figura 7. Comparativo entre Número total de donadores vivos y fallecidos en México durante el periodo de 1963-2016 (CENATRA, 2019)	19
Figura 8 Mecanismo de la respuesta inmune en el rechazo crónico del trasplante renal.....	31

Figura 9 Correlación entre Δ CR con respecto a los meses que recibió terapia de sustitución renal (TSR) previo al trasplante.	42
Figura 10 Correlación entre Δ CR con respecto a los meses que recibió terapia de sustitución renal (TSR) previo al trasplante en pacientes actualmente con trasplante funcional.....	43
Figura 11 Correlación entre Δ CR con respecto a los meses que recibió terapia de sustitución renal (TSR) previo al trasplante en pacientes actualmente con trasplante explantado.....	44
Figura 12 Correlación entre Δ CR con respecto a los meses que recibió terapia de sustitución renal (TSR) previo al trasplante en pacientes actualmente fallecidos..	45
Figura 13 Gráfica de Kaplan.Meier para Supervivencia a 5 años, pacientes con trasplante renal entre 2012 y 2017 del Hospital General de Querétaro.	47
Figura 14. Gráfica de Kaplan.Meier para Rechazo del Injerto a 5 años, pacientes con trasplante renal entre 2012 y 2017 del Hospital General de Querétaro.	47
Figura 15. Diferencia entre la concentración de interleucina 10 y la Etapa de IRC. Prueba de rangos H de Kruskal-Wallis, no significativo ($p>0.05$)	48
Figura 16. Diferencia entre la concentración de interleucina 17 y la Etapa de IRC. Prueba de diferencia de rangos H de Kruskal-Wallis, significativo ($p<0.05$).....	49

INTRODUCCIÓN.

La enfermedad renal afecta a 1 de cada 10 personas a nivel mundial (OMS,2015) y ocupa el 10mo lugar en causas de mortalidad en México, destacando que ocasiona más de 13,000 defunciones anuales (INEGI, 2016).

Al evolucionar la enfermedad renal a su etapa crónica terminal, el paciente requiere de tratamiento de sustitución renal, los cuales incluyen diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal. Siendo este último el tratamiento de elección actualmente, ya que mejora la calidad de vida del paciente aumentando su supervivencia, disminuye la dependencia a terceras personas y reduce costos de tratamiento a largo plazo.

Los avances en el desarrollo de técnicas quirúrgicas y fármacos inmunosupresores han permitido el aumento en el porcentaje de éxito en trasplantes, evitando de forma importante el rechazo agudo; sin embargo, la vida media del injerto renal actualmente está limitado a 10 años, entre las complicaciones más graves que se presentan durante la etapa del postrasplante está la disfunción crónica del injerto renal (CRAD).

El diagnóstico actual de la CRAD se confirma por medio de la biopsia, el cual es un estudio sensible y específico, pero es un procedimiento invasivo, y detecta de forma tardía el daño. Esto es de suma importancia; ya que, si el injerto presenta un daño tisular, a pesar de que se dé el tratamiento de rescate, aumenta la probabilidad de padecer nuevamente un caso de disfunción del injerto, con la consecuente pérdida de éste.

La CRAD se comienza a sospechar por medio de la vigilancia clínica con el apoyo de estudios paraclínicos, a través del cálculo de la tasa de filtrado glomerular, determinación de proteinuria, presencia de anticuerpos antidonador específico (ADES), antecedente de donador cadavérico, antecedente de función retardada del injerto, antecedente de episodios de rechazo agudo en biopsias previas, y se confirma mediante una biopsia renal.

Por otro lado, dentro de la investigación básica, se reporta en estudios previos que las células de defensa Th1, Th2, Th17, LB, Tregs y en especial las Tfh son las que se encuentran involucradas en la respuesta inmune de la CRAD(Chen, 2017). La respuesta inmunológica puede ser estudiada al monitorear los niveles de diversas citocinas, se menciona que al elevarse la IL-17 y la IL-21, las cuales son proinflamatorias, y disminuir la IL-10, antiinflamatoria, lo que sugiere que el organismo estará cursando un proceso inflamatorio

A la fecha, se han propuesto una gran cantidad de biomarcadores potenciales que han sido investigados como métodos diagnósticos de la CRAD, sin embargo, falta por definir y conocer un protocolo estandarizado que pueda funcionar de forma efectiva para el monitoreo postrasplante; y así permita tratar de forma oportuna la CRAD para aumentar la sobrevida del injerto; prolongando así la vida del paciente y mejorando su calidad de vida (Vega, 2012).

En la presente investigación proponemos relacionar el grado de ERC del paciente con la concentración sérica de las IL-10, IL-17 e IL-21, con el fin de rastrear la cascada inmunológica de la CRAD, e iniciar con la búsqueda de biomarcadores que permitan desarrollar un perfil de riesgo de la enfermedad.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que progresan a insuficiencia renal en fase terminal, con mayor frecuencia, son tratados en base a protocolos combinados entre terapias de la sustitución de la función renal, como diálisis peritoneal (DP), hemodiálisis (HD) o trasplante renal. La evolución clínica depende de varios factores, sin embargo, al ser una enfermedad crónica degenerativa se sabe que terminará por perder la funcionalidad del órgano, agravando el estado de salud y poniendo en riesgo la vida del paciente (PAHO, 2015). En estos casos, el trasplante renal se ha convertido en el tratamiento óptimo (Martín, 2006), sin embargo, el promedio de viabilidad del riñón es menor a 10 años, (9 años en donador cadavérico, 14 años en donante vivo) (Riella, 2017). Con los avances en inmunosupresión y el mejoramiento de las quirúrgicas se ha logrado realizar un gran número de trasplantes con alto porcentaje de éxito (Yan, 2016), no obstante, existen complicaciones postquirúrgicas que deben ser prevenidas y diagnosticadas a tiempo para salvaguardar el órgano y prolongar la calidad de vida del paciente (Martín, 2006). Una de las complicaciones más graves es la disfunción crónica del trasplante renal alogénico (CRAD) (Lee, 2017). Actualmente el diagnóstico es de forma clínica al monitorear la tasa de filtrado glomerular, proteinuria, determinación de ADES, los cambios morfológicos por ecografía, angiografía digital y biopsia renal; pruebas que determinan en una fase tardía el fallo en la función renal (Pascual, 2012). La presente investigación pretende evaluar 3 citocinas (IL10, IL17 e IL21) como posibles biomarcadores de CRAD (Cortvrindt, 2017) (Chen, 2017) (Khan, 2010) (Lal, 2016) en pacientes con trasplante renal alogénico de más de 12 meses postrasplante. La IL-17 interviene en procesos inflamatorios (Lai Kwan, 2008) (Maloy, 2008) (Ogura, 2008); la IL.-21 es una citocina importante en la proliferación y diferenciación de los LB (Chen, 2017), ambos al ser citocinas proinflamatorias, se elevan conforme se presenta la CRAD, al contrario, la IL10 es una citocina antiinflamatoria (Sage, 2013) (Sage, 2015) (Sage, 2016), atribuyéndosele un efecto positivo en la CRAD (Chen, 2017).

JUSTIFICACIÓN.

A pesar de que el trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal (Martín, 2006), se estima que en México actualmente se encuentran más de 13,000 personas en lista de espera para obtener un trasplante renal. Durante el primer cuatrimestre del año 2017 se realizaron 2,076 trasplantes en toda la República Mexicana (CENATRA, 2019). Sin embargo, se ha observado que la vida media del trasplante no es de más de 10 años (Riella, 2017). Cuando se presenta una disfunción crónica del injerto, el paciente volverá a la condición previa de Enfermedad Renal Crónica Terminal (Pascual, 2012), lo que implica que el paciente, la familia y el sector salud tendrán que solventar nuevamente los gastos de tratamiento de sustitución de la función renal, poniendo nuevamente en riesgo la vida del paciente ⁽¹⁸⁾.

Al describir los niveles séricos de la IL10, IL17 e IL21 con respecto a la TFG del paciente, se podría realizar un diagnóstico temprano para ofertar al paciente un tratamiento oportuno y aumentar la vida media del injerto y por lo tanto la sobrevida y calidad de vida del paciente; con la ventaja de hacer un diagnóstico a través de un procedimiento de mínima invasión a través de muestras sanguíneas, para así evitar los riesgos que implica una toma de biopsia (Vega, 2012).

ANTECEDENTES.

1. ASPECTOS CLÍNICOS.

1.1 Anatomía y Fisiología Renal.

El riñón es un órgano par que forman parte del aparato urinario, se localizan en la cavidad retroperitoneal, cada uno en su fosa lumbar donde se fijan por medio de una cápsula grasa. Su origen embrionario es del endodermo y del mesodermo. Cada uno de ellos tiene un peso promedio de 150 gramos, su forma asemeja a la de un frijol (Toirac, 2013)..

Dentro de la estructura funcional del riñón, destaca la nefrona, la cual es considerada como la unidad funcional del riñón; se localiza en área cortical y yuxtamedular; se compone del glomérulo y cápsula de Bowman, túbulo contorneado proximal, asa de Henle: segmentos grueso y delgado (figura 1) (Toirac, 2013).

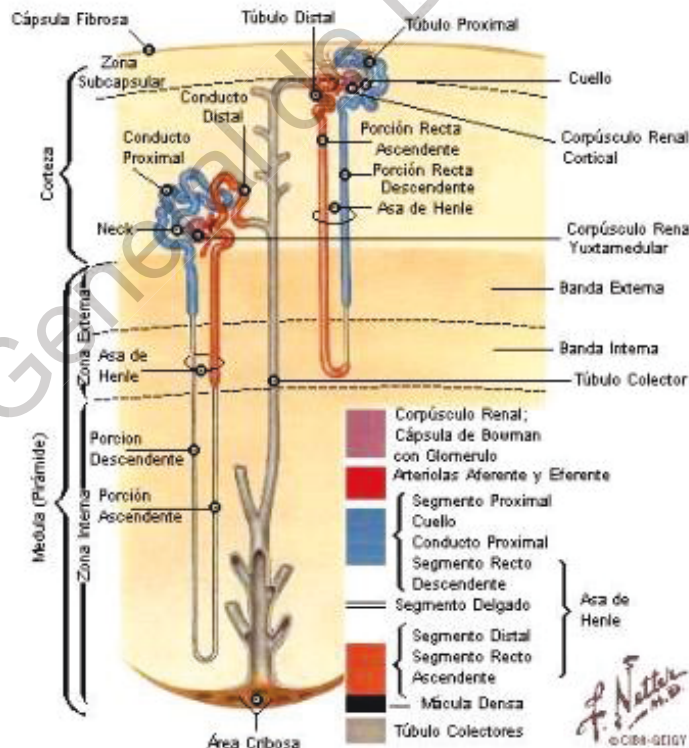


Figura 1 Partes de la nefrona. (Netter, 2011)

La nefrona tiene con alta capacidad adaptativa, pero no regenerativa. Se ha descrito que cada 10 años, después de la edad de 40 años, se reduce 10% de su población original sin alteración orgánica necesariamente. Lo cual se traduce en la pérdida progresiva de la función renal, sin embargo, a pesar de la disminución con la edad, no disminuye la TFG a menos de 60ml/min (Figura 2) (guías K-DIGO).

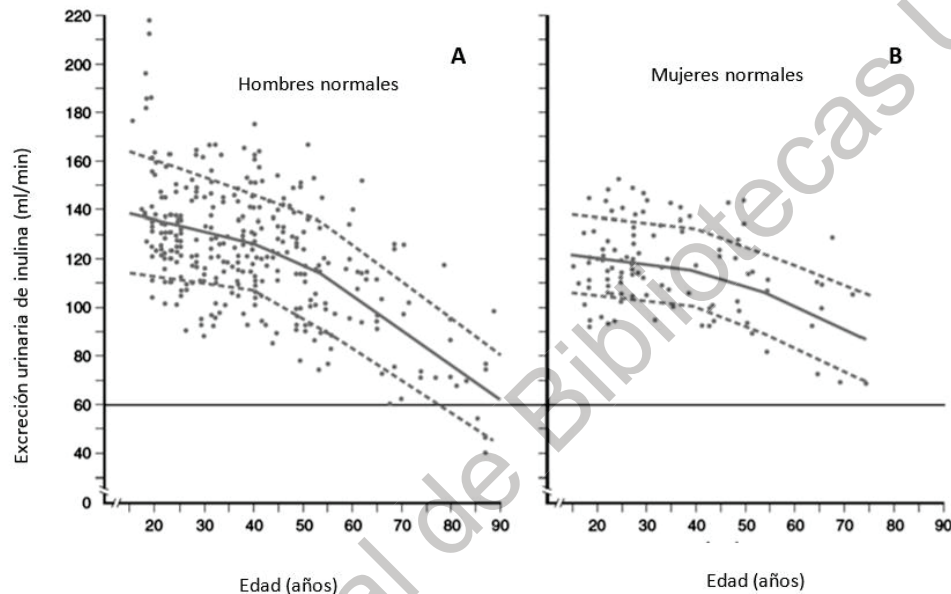


Figura 2. Valores normales de TFG para la edad. Muestra la TGF en hombres (A) y mujeres (B) para las diferentes edades la TFG medida con la excreción urinaria de inulina. La línea horizontal indica cuando la TFG es de 60 ml/min. (Traducido de la guía KDIGO, 2012).

Aproximadamente contamos con un millón de unidades que se distribuyen a nivel cortical (70-80%) y yuxtamedular (20-30%). El flujo renal es el 22% del gasto cardíaco, 1100 mL por minuto a través de ambos órganos, con distribución de 98-99% y 1-2% para la corteza y médula, en forma respectiva. La estructura de la nefrona varía según el nivel del parénquima (Toirac, 2013).

La principal función del riñón es mantener la homeostasis del cuerpo al conservar las condiciones del medio interno en una constante, a través de una amplia variedad de funciones, que incluyen, excreción de productos de desecho, regulación del equilibrio hídrico y electrolítico, retención de nutrientes: agua, electrolitos, glucosa y

proteínas, ajustes en volumen de agua corporal y concentración de sodio, síntesis de hormonas (eritropoyetina), factores vasoactivos (renina, angiotensina II), síntesis de vitamina D (forma activa del calcitriol), síntesis de glucosa a partir de aminoácidos y otros precursores, regulación del equilibrio ácido-básico, a través de los siguientes sistemas de amortiguamiento como los sistema bicarbonato-ácido carbónico, sistema fosfato y proteínas intracelulares (Toirac, 2013).

La tasa de excreción urinaria se obtiene calculando la filtración glomerular (180L día) menos la reabsorción (178.5L/día) más la secreción, teniendo un promedio de 1.5 L por día (Toirac, 2013).

Una sustancia puede ser reabsorbida en el riñón de forma total, parcial o nula, lo que nos determina la filtración glomerular. La cual puede ser afectada por la presión hidrostática y coloidosmótica tanto del sistema glomerular como de la cápsula de Bowman (Toirac, 2013).

1.2 Enfermedad Renal Crónica Terminal.

1.2.1 Definición.

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como las alteraciones en la estructura o función renal durante al menos 3 meses, con implicaciones para la salud y se puede definir por la tasa de filtrado glomerular $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ o presencia del daño renal (albuminuria, hematuria y alteraciones histológicas) de forma sostenida por más de tres meses (Gorostidi, 2014).

La ERC está catalogada dentro de las enfermedades no transmisibles o emergentes, esto se debe al resultado de las transiciones epidemiológicas y demográficas; así como por su alto impacto en la población por su elevada morbilidad y el alto porcentaje de discapacidad que representa (González-Bedat, 2015). Actualmente no existe cura para la ERC, por lo que se considera una enfermedad progresiva y degenerativa. El impacto en la salud de quien la padece es muy alto, principalmente porque su evolución es silenciosa dificultando el diagnóstico y siendo tratada en las fases avanzadas donde las secuelas y

complicaciones son muy elevadas y las opciones de tratamientos son mínimas (PAHO, 2015). La progresión de la ERC a la Insuficiencia Renal Crónica (IRC), con una TFG $<15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, se asocia con una mayor tasa de mortalidad y mayores costos en la atención médica. La IRC requiere de terapia de reemplazo renal, ya sea diálisis, hemodiálisis o trasplante (González-Bedat, 2015).

1.2.2 Diagnóstico.

Como lo muestra la Tabla 1, la ERC se diagnostica cuando se tienen por más de 3 meses la presencia de marcadores renales (albúmina elevada, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas, alteraciones estructurales histológicas o en pruebas de imagen o trasplante renal) así como reducción del filtrado glomerular a menos de $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (Gorostidi, 2014).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de ERC. (Gorostidi, 2014)

Criterios diagnósticos de enfermedad renal crónica	
Le ERC se define por la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante más de 3 meses	
Criterios de enfermedad renal crónica (cualquiera de los siguientes durante más de 3 meses)	
Marcadores de daño renal	<ul style="list-style-type: none"> Albuminuria elevada Alteraciones del sedimento urinario Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular Alteraciones estructurales histológicas Alteraciones estructurales en pruebas de imagen Trasplante renal
Filtrado glomerular disminuido	FG menor a 60 ml/min

1.2.3 Clasificación

En el 2002, la National Kidney Foundation norteamericana publicó las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative), donde se clasifican los grados y los métodos básicos de evaluación (Tabla 2) que consisten en la correlación entre la albuminuria y la tasa de filtrado glomerular; en la tabla se pueden observar las diferentes recomendaciones para cada grado de ERC (Gorostidi, 2014).

Tabla 2. Pronóstico para pacientes con ERC de acuerdo a su clasificación de TFG y albuminuria.

Pronóstico de ERC por su clasificación de TFG y albuminuria				Clasificación de Albuminuria		
				A1	A2	A3
				Normal	Aumento moderado	Aumento severo
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Clasificación de TFG (ml/min/1.73m ²)	G1	Normal	>90		Monitorizar	Derivar
	G2	Aumento leve	60-89		Monitorizar	Derivar
	G3a	Aumento leve a moderado	45-59	Monitorizar	Monitorizar	Derivar
	G3b	Aumento moderado a severo	30-44	Monitorizar	Monitorizar	Derivar
	G4	Aumento severo	15-29	Derivar	Derivar	Derivar
	G5	Falla Renal	<15	Derivar	Derivar	Derivar

Verde: bajo riesgo (si no hay otro indicador de daño renal, no ERC, seguimiento anual).; amarillo: aumento moderado de riesgo, seguimiento semestral; naranja: alto riesgo; rojo: muy alto riesgo, más de tres veces al año. (traducido y modificado de KDIGO, 2012)

1.2.4 Etiología de la ERC.

Anteriormente las principales causas de enfermedad renal crónica se debían a enfermedades glomerulares o nefropatías hereditarias, pero en los últimos 20 años se ha observado que la incidencia ha aumentado debido a que afecta a un mayor porcentaje de la población (Gorostidi, 2014). La enfermedad renal crónica se encuentra como complicación en una gran cantidad de patologías que afectan al riñón de forma crónica e irreversible. En algunas ocasiones pueden coexistir diferentes causas que potencian la disfunción renal (Lorenzo, 2017).

Nefropatía diabética: La diabetes mellitus es un factor importante que inicia la ERC, el principal factor predictor en estos pacientes es la proteinuria; la población con HbA1 elevada se ha asociado con mayor riesgo de ERC. El control de la diabetes debe ser un objetivo prioritario en cualquier paciente con proteinuria (Lorenzo, 2017).

Obesidad: El sobrepeso y la obesidad son cada vez más frecuentes en los pacientes con ERC. El exceso de peso se asocia con hiperfiltración glomerular, generando un problema adicional para incluir a un paciente en la lista de espera de trasplante. Por esto es indispensable insistir a los pacientes en tomar medidas nutricionales combinadas con ejercicio (Lorenzo, 2017).

Hipertensión Arterial Sistémica: Más del 75% de los pacientes con ERC elevación de la presión arterial, tanto como causa como consecuencia del daño renal. Se les recomienda a los pacientes mantener presión arterial menor a 140/90 mmHg, y de 130/80mmHg en pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus (Lorenzo, 2017).

Obstrucción prolongada del tracto urinario incluyendo litiasis: en los pacientes con hiperuricemia que tengan valores de ácido úrico mayores a 7 mg/dl predisponen al desarrollo de nefrolitiasis (Lorenzo, 2017).

Entre muchas otras etiologías como dislipidemia, enfermedad glomerular primaria o secundaria a enfermedades sistémicas, nefropatías congénitas o hereditarias,

nefropatías intersticiales, infecciones urinarias de repetición, enfermedades sistémicas como lupus, vasculitis y mieloma.

1-2-5 Epidemiología.

En la actualidad se estima que 1 de cada 10 personas presenta algún nivel de ERC, sin embargo, la mayoría de ellos lo desconocen (Rateb, 2017). La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) mencionan que la ERC es un padecimiento que va en aumento y se considera que afecta al 10% de la población mundial (PAHO, 2015). Se reporta que, en 2013 a nivel mundial, 1.2 millones de muertes fueron directamente atribuibles a ERC y 7% de las muertes cardiovasculares estuvieron asociadas a una función renal reducida (Theisn, 2017).

En 2010, 2.6 millones de personas con IRC terminal fueron tratadas con diálisis o trasplante renal en todo el mundo, número proyectado a crecer a 5.4 millones en el año 2030. Se estima que al menos 2.3 millones de personas y tantas como 7.1 millones murieron prematuramente en 2010 por falta de acceso a diálisis o trasplante (Theisn, 2017).

En Latinoamérica se desconoce la prevalencia de IRC y ERC, sin embargo, las estimaciones del Instituto de Medición de la Salud y Evaluación (IHME) mostraron que la ERC se encontraba entre las 10 principales causas de discapacidad. De hecho, aumentó en un 102% en esta región entre 1990 y 2015. Este tipo de padecimientos representa un problema más serio entre los hombres, aunque con tasas notablemente altas en las mujeres; las tasas en las mujeres han aumentado en un 95% en el período de 25 años, en comparación con el 108% entre los hombres (OPS, 2017). Se menciona que los hispanoamericanos tienen 1,5 veces más riesgo de desarrollar insuficiencia renal que los no hispanos (Worldkidneyday.org, 2017).

México ocupa el cuarto lugar en muertes por ERC con una tasa de incidencia de 6.9 por cada 100,000 habitantes. En el primer puesto esta Nicaragua, seguido por Panamá y Paraguay (21.2, 9.9, 7.7, por cada 100,000 habitantes) (PAHO, 2017). A la fecha, el Sistema Nacional de Salud carece de un registro de pacientes con ERC

por lo que se desconoce el número preciso de pacientes en cualquiera de sus estadios, los grupos de edad y sexo más afectados, así como el comportamiento propio de los programas de atención y seguimiento. Se estima una incidencia de pacientes con IRC de 377 casos por millón de habitantes, la prevalencia de 1,142 por millón de habitantes y cuenta con alrededor de 52.000 pacientes en terapias sustitutivas (Méndez-Durán, 2010).

El problema de la falta de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con ERC en todos los niveles ha ocasionado que el problema no sea monitoreado y controlado, provocando un aumento considerable de las complicaciones que estos padecimientos presentan. El director del Servicio de Nefrología del Hospital General de Occidente, Héctor Enrique García Bejarano, menciona que México es el primer lugar en IRC con más de 1500 pacientes por millón de habitantes (HGO, 2017).

Como se muestra en la Figura 3 la ERC en etapa 3 es posible que no continúe su evolución y se logre controlar, sin embargo, a partir de aquí el riesgo de muerte va en incremento; desde la etapa 2 podemos observar que cerca del 20% de los pacientes mueren por complicaciones asociadas, mientras que el 80% evoluciona a ERC en etapa 3, donde el 24% muere y el 76% progresa al etapa 4; aquí, cerca del 46% de los pacientes mueren y el 54% llega al etapa 5, donde la posibilidad de sobrevivir sin tratamiento es nula (EPIRCE, 2009) (Douglas,2004).

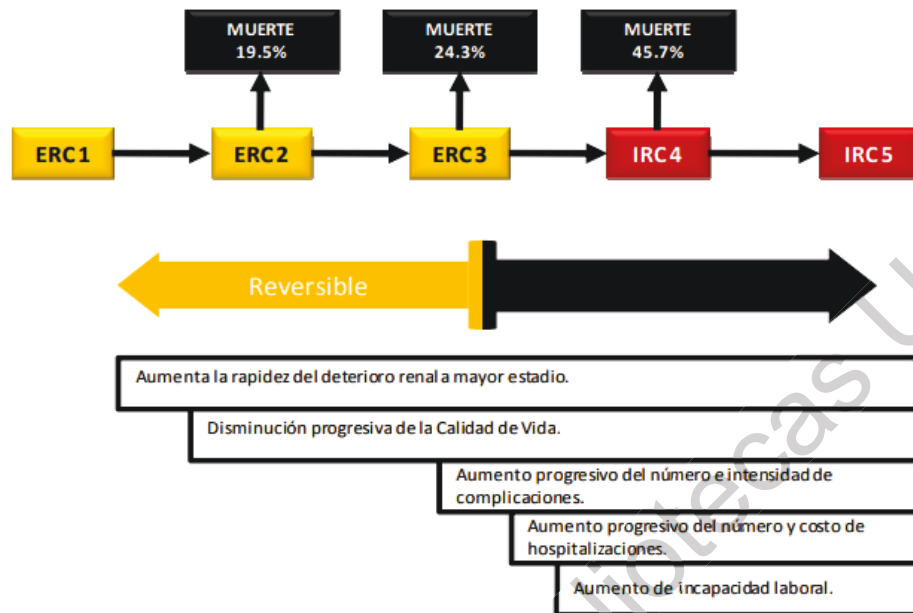


Figura 3. Riesgos por etapas de ERC. (EPIRCE, 2009)

El 7% de la población mexicana tiene ERC, esto es, más de 7 millones y medio de personas. De ellas el 96% se encuentra entre los estadios 1 a 3, con grandes posibilidades de mejorar su calidad de vida con un manejo adecuado; y poco más de 300 mil pacientes se encuentran en etapas 4 y 5, es decir, con insuficiencia renal crónica (EPIRCE, 2009). De no implementar las medidas suficientes de prevención y atención oportuna las personas de entre 20 y 44 años que presenten daño renal tendrán el mismo riesgo de muerte que una persona de 75 años, y que poco más de 60 mil pacientes sigan muriendo anualmente por alguna complicación de la ERC, cifra que se incrementará para el año 2025, cuando se estima que se registrarán 160 mil muertes asociadas con la enfermedad (UNAM, 2008)

1.2.6 Tratamiento para la ERC.

El manejo de los pacientes con ERC debe realizarse de forma global, evitar los factores de riesgo modificables, prevenir y retrasar la progresión de la enfermedad, tratar las complicaciones propias de la enfermedad renal, prevenir la nefrotoxicidad, preparar al paciente para el trasplante renal (Lorenzo, 2017). Es importante hacer énfasis en que se den únicamente los medicamentos estrictamente necesarios para

evitar la nefrotoxicidad, y en su caso hacer el ajuste necesario en los medicamentos que lo requieran (Lorenzo, 2017). Evitar hábitos tóxicos como tabaquismo o drogadicción, insistir en realizar 30-60 min de ejercicio moderado de 4 a 7 días por semana, ejercicio aeróbico y moderado, aumentar el tiempo más que el esfuerzo. Manejo nutricional para llevar una dieta balanceada con restricción de la ingesta salina (< 100 mEq/día de sodio) y proteica; en pacientes con una tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73 m² y que no se encuentren en diálisis se sugiere una ingesta diaria de proteínas de 0.8 g/kg; vigilar la hidratación y el volumen urinario buscando una diuresis de 2-3 litros por día teniendo cuidado en los pacientes con cardiopatías (Lorenzo, 2017).

La Guía de Práctica Clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica (GPC-IMSS-335-19) recomienda el control de enfermedades concomitantes como Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial Sistémica, para evitar la progresión del daño renal. Para los pacientes con Diabetes Mellitus tipo II recomienda el uso de inhibidores SGLT-2. En pacientes adultos con diabetes e hipertensión el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina, ya sea combinados o en monoterapia. (GPC-IMSS-335-19)

En cuanto a los pacientes con ERC en su última etapa requiere de tratamientos de sustitución renal de las cuales tenemos 3 opciones terapéuticas: hemodiálisis (hospitalaria, en centro de diálisis o en casa) diálisis peritoneal (ambulatoria o cicladora nocturna) y trasplante renal (Martín, 2006).

Las ventajas de la diálisis son que requiere menos restricciones dietéticas, mejor control de la fosforemia, hiperparatiroidismo, acidosis y anemia, menos cambios del volumen extracelular, mejor preservación de la diuresis residual; sin embargo, entre sus desventajas se encuentra que el paciente cuenta con la presencia de catéter peritoneal, tiene menor supervivencia, existe una incidencia considerable de peritonitis, hay peor control de dislipidemias, empeoramiento de la vasculopatía periférica, y requiere apoyo familiar (Lorenzo, 2017).

El trasplante renal es el tratamiento de elección ya que aumenta la calidad de vida, disminuye la dependencia, aumenta la supervivencia y es el tratamiento más económico, mejora la calidad de vida. Se ha descrito que el mejor resultado se encuentra cuando se realiza el trasplante en paciente jóvenes en situación de prediálisis (Martín, 2006); más adelante se hablará más acerca de este tratamiento.

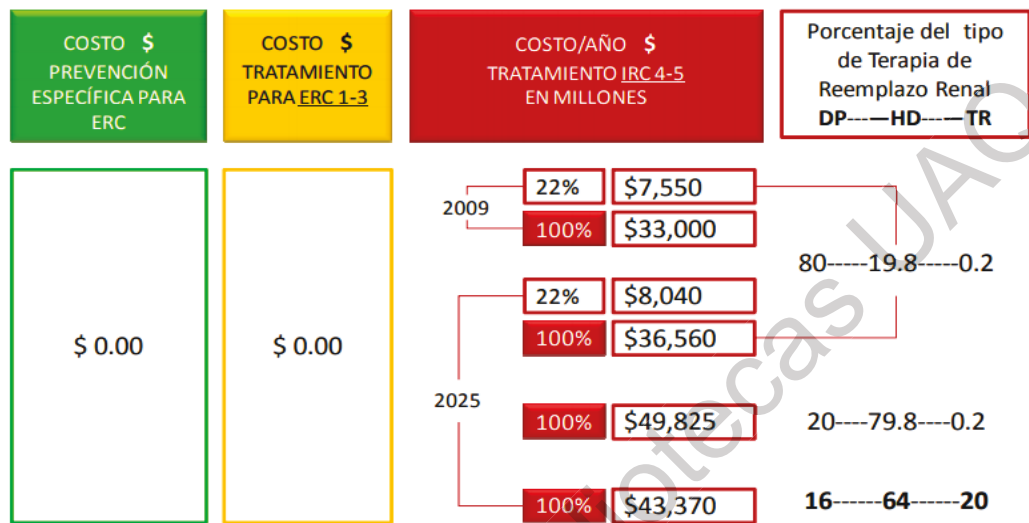
Sin embargo, el tratamiento de elección para los pacientes IRC depende de las características clínicas de cada paciente, y cada modalidad ofrece una sobrevida diferente en años supeditada a la calidad con que se brinde el tratamiento. La sobrevida a 5 años con diálisis peritoneal es de 8.25%, y los de hemodiálisis de 33% en contraste con los pacientes con trasplante renal donde la sobrevida es de 82% (Martín, 2006).

1.2.7 Costos de tratamiento de paciente con ERC.

Se estima que a nivel mundial existen actualmente dos millones de personas con ERC, las cuales más del 70% evolucionará a IRC, y que en la presente década se requerirá más de un billón de dólares para su tratamiento (Franco-Marina, 2011). El costo elevado del tratamiento representará un gran reto para el Sistema Nacional de Salud (SNS), en especial a los pacientes y sus familiares (EPIRCE, 2009).

En la Figura 4 se muestra el gasto del SNS en México está orientado a la atención en la fase 4 y 5 de la ERC, donde se destina el 100% del presupuesto. La proyección oficial es que para el 2025 se gaste cerca de 45 millones de pesos. Lo anterior puede ser disminuido de manera significativa, si existieran protocolos de monitoreo y tratamiento clínico para las fases 1-3 donde se puede lograr corregir algún daño (EPIRCE, 2009).

La Figura 4 muestra el porcentaje de participación en el gasto de las tres terapias de reemplazo más utilizadas en el país. Las terapias DP y HD son las más utilizadas, sin embargo, la mayoría de estos pacientes requerirá del trasplante renal con el tiempo (EPIRCE, 2009)



Fuente: Estimación hecha con base en prevalencia de estudio EPIRCE 2009, etapificación de NHANES 2008 y costos de TRR en valor presente de Arredondo 1998 y Registro Nacional de Trasplantes, 26/junio/2009 (n 2009= 140)

Figura 4. Costos de tratamiento de pacientes con ERC. (EPIRCE, 2009)

El costo del tratamiento de la Insuficiencia Renal Crónica Terminal es extremadamente elevado. En países como Estados Unidos, el tratamiento de esta entidad en el año 2007 fue de 24 mil millones de dólares en el sistema Medicare (19).

En México, en el año 2005, en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) el 21% del gasto total del mayor programa (Seguro de Enfermedades y Maternidad) se invirtió en tan sólo 0.7% de los derechohabientes, cifra que correspondió a la población con IRCT de esa institución (Cortés, 2009).

Por otro lado, en México se reportan más de 8 millones de personas con Insuficiencia Renal en etapa temprana y 109,000 con insuficiencia renal crónica etapa 5, de los cuales 60,000 se encuentran en tratamiento de sustitución renal (Fundación Mexicana del Riñón), lo que implica un alto gasto de salud pública, ya que en promedio se invierten 35 mil pesos mensuales por paciente (ISSSTE, 2017).

1.3 Trasplante Renal.

Todos los pacientes con ERC que evolucionen a IRC deberán ser considerados para trasplante renal (TR). El cual, se define como la terapia de reemplazo del riñón dañado por un riñón donado funcional (Martín, 2006).

La selección de los pacientes para su integración a la lista de espera deberá apegarse a condiciones médicas y quirúrgicas exclusivamente. Está prohibido discriminar por estatus social, género o cualquier otro aspecto que no sea de índole clínico. Todos los criterios de selección deben ser transparentes y permitir el acceso a la información al público en general (INCMNSZ, 2015). Se indicará el TR cuando la tasa de filtración glomerular sea entre 20 y 15 ml/min/1.73m² en pacientes diabéticos y entre 20 y 10 ml/min/1.73m² en no diabéticos y con evidencia de progresión hacia el deterioro e irreversibilidad en los 6 a 12 meses previos. Excepciones se harán en casos de trasplante de hígado y riñón. El TR es la terapia de reemplazo renal preferible y debe intentarse siempre que sea posible (INCMNSZ, 2015); algunos factores que aumentan la supervivencia del injerto son ausencia de rechazo, donante y receptor femenino, mayor de 14 años, creatinina menor de 2.5mg/dl (Crespo, 2005).

En el reglamento de la ley General de Salud de México, en materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos, dispone en el artículo 25 que el receptor de un órgano o tejido deberá reunir los siguientes requisitos;

- I.- Tener un padecimiento que pueda tratarse de manera eficaz por medio del trasplante;
- II.- No presentar otras enfermedades que predicablemente interfieran en el éxito del trasplante;
- III.- Tener un estado de salud físico y mental capaz de tolerar el trasplante y su evolución;

IV.- Haber expresado su voluntad por escrito, una vez enterado del objeto de la intervención, de sus riesgos y de las probabilidades de éxito, y

V.- Ser compatible con el donante originario del que se vaya a tomar el órgano o tejido.

Los médicos responsables del trasplante procurarán que el receptor no tenga la edad de sesenta años al momento del trasplante.

1.3.1 Estadísticas de Trasplante Renal.

La cantidad de pacientes con IRC crece cada año. Esto ha generado una mayor demanda en el Sector Salud para cubrir con las necesidades de atención médica y tratamientos para la población susceptible (Douthat et al., 2014).

El pronóstico de los pacientes con IRC (a consecuencia de varias enfermedades) es reservado y en su mayoría está en riesgo su vida. A la fecha, la única esperanza que tienen estos pacientes es el trasplante de riñón. La calidad de vida entre los pacientes con diálisis y los que fueron trasplantados, es amplia y notoria. Los pacientes trasplantados, con evolución exitosa, presentan un cuadro clínico mejor, disminuye tasa de mortalidad y el gasto económico (Rivera-Luna, 2016).

En la Figura 5 se muestra el registro a nivel mundial de trasplantes de riñón, alcanzando las 912,658 cirugías, mostrando un crecimiento anual sostenido (OMS, 2016).

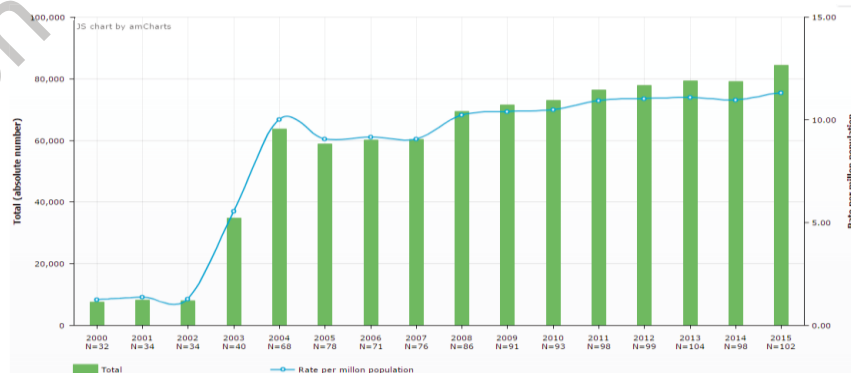


Figura 5. Total de trasplantes realizados a nivel mundial durante el periodo 2000-2015. (OMS, 2016)

Como lo muestra la Figura 6, tan solo en América Latina, se han realizado 333,250 trasplantes. Aunque no aumenta en gran parte el número de países que lo realizan, la cantidad total por cada uno si ha ido creciendo. (OMS, 2016)

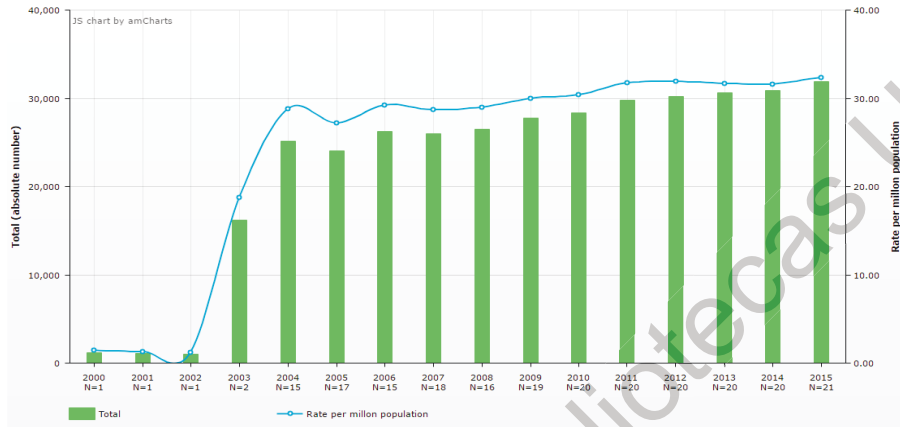


Figura 6. Número total de trasplantes de riñón en América durante el 2000-2015. (OMS, 2016)

En la Figura 7 se muestra que, en México, se registra un total de 46,432 trasplantes durante el periodo de 1963- 2016, de los cuales la mayoría han sido provenientes de donadores vivos, sin embargo cada año aumenta el número de riñones a partir de fallecidos. (CENATRA, 2019).

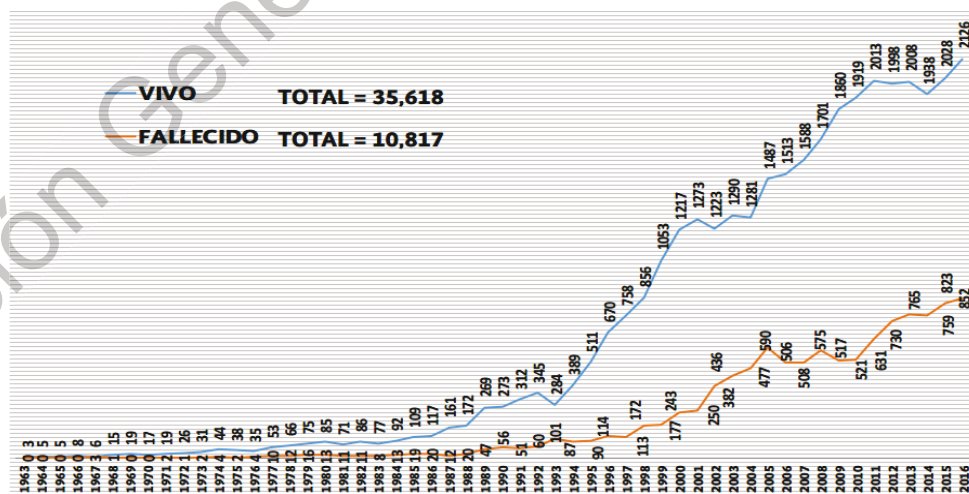


Figura 7. Comparativo entre Número total de donadores vivos y fallecidos en México durante el periodo de 1963-2016 (CENATRA, 2019)

Se calcula que actualmente en México se encuentran 15072 personas en lista espera de trasplante de riñón. Hasta abril del 2019 se han reportado 3048 trasplantes de riñón en toda la república mexicana este año. Del 2000 a la fecha se han reportado 38084 trasplantes renales en México, de los cuales 28,498 han sido de donador vivo y 9586 han sido de donador cadavérico. Las entidades de la República Mexicana donde se reporta una mayor cantidad de trasplantes renales son en la ciudad de México, y en segundo lugar el estado de Jalisco (CENATRA, 2019)

1.3.2 Paciente candidato a trasplante.

Todo paciente con ERC terminal con o sin terapia sustitutiva se debe considerar como candidato para trasplante renal. La elección de los pacientes candidatos debe considerarse únicamente bajo aspectos médicos y quirúrgicos, evitando toda forma de discriminación (INCMNSZ, 2015). Sin embargo, existen algunas contraindicaciones absolutas como infección activa, proceso de malignidad activo, abuso actual de sustancias tóxicas, la falta de adherencia al tratamiento, comorbilidades que limiten la expectativa de vida o poco beneficio esperable después trasplante (INCMNSZ, 2015).

1.3.3 Costo de trasplante renal.

El 87% del total de trasplantes realizados en México, se han practicado en instituciones de Seguridad Social. El trasplante reincorpora al individuo a su ámbito físico, intelectual y productivo. A costos actuales se ha comprobado que, al cabo de 5 años, la diferencia en el gasto del tratamiento con hemodiálisis vs trasplante es de 3 a 1, lo cual, a mediano plazo, resulta ser más económico. La donación cadavérica de diferentes órganos podría incrementarse sustancialmente y por consiguiente disminuir la mortalidad que este tipo de insuficiencias orgánicas representa (INCMNSZ, 2015).

1.3.4 Principios éticos de la donación de órganos.

Principios éticos del trasplante renal: altruismo, ausencia de coacción o compensación económica, autonomía, beneficencia y no maleficencia (Martín, 2006).

1.3.5 Tipo de donante

Puede obtenerse el trasplante de un donador vivo o cadavérico, sin embargo, se tienen una serie de ventajas y desventajas, así como contraindicaciones para poder elegir al donador (Crespo, 2005).

Cuando el injerto se obtiene de un donador vivo la supervivencia del injerto es mayor que cuando procede de donante cadavérico. Cuando se trata de un donante cadavérico, puede ser con criterios estándar o con criterios expandidos, en este último grupo se aceptan donantes de más de 60 años, con hipertensión arterial sistémica o accidente cerebrovascular, que ocasionaron la causa de muerte (INCMNSZ, 2015).

Las contraindicaciones de donador vivo absolutas son hipertensión arterial, diabetes mellitus, proteinuria (>300 mg/24 horas), Tasa de filtración glomerular anormal para la edad, microhematuria, obesidad (IMC > 30), infección crónica activa (tuberculosis, hepatitis B, C, parasitosis), riesgo alto de tromboembolismo, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías, neoplasias con propensión a recidiva tardía (mama, melanoma, sarcomas) antecedente de urolitiasis bilateral o de repetición, VIH positivo y embarazo; las contraindicaciones relativas son edad menor de 18 años o mayor de 70 años y sobrepeso (IMC > 27), historia de tuberculosis, enfermedad psiquiátrica, neoplasias que no hayan cumplido el tiempo de riesgo de recurrencia y malformaciones renales complejas (INCMNSZ, 2015).

Las contraindicaciones de donador cadáver absolutas son isquemia caliente prolongada, hipertensión grave, neoplasia metastatizante, sepsis no controlada, VIH positivo, factores de riesgo de VIH o perforación intestinal; las contraindicaciones relativas son edad menor a 6 años o mayor a 65 años, isquemia fría prolongada,

necrosis tubular aguda del donante, infección tratada, virus de hepatitis B o C positivos, diabetes, lupus o neoplasias no metastatizantes (Torras, 2017).

La ventaja de los trasplantes que vienen de donante vivo tienen una mejor supervivencia debido a la isquemia fría es casi inexistente y el riesgo de rechazo agudo disminuye debido a que los mecanismos inflamatorios inespecíficos que se ocasionan durante la muerte encefálica por lo que disminuye la respuesta inmunológica (Crespo, 2005).

1.3.6 Complicaciones del trasplante renal.

a. *Necrosis Tubular Aguda.*

Abarca entre el 25 y el 50% de los casos de disfunción inicial del injerto, se desarrolla durante las primeras horas postrasplante. Aumenta el riesgo de padecerla en los pacientes con alteraciones inmunológica. Su tratamiento consiste en hidratar adecuadamente al paciente, descartar causas obstructivas o vasculares. Posterior de resolverlo se debe de realizar a las 2 semanas una biopsia para descartar rechazo agudo por nefrotoxicidad por anticalcineurínicos(Martín, 2006).

b. *Rechazo Hiperagudo.*

Se presenta a las 48 horas del trasplante, encontrándose entre el 0.1 a 1% de los casos, la baja incidencia se debe a la realización de las pruebas cruzadas previas al trasplante. El tratamiento consiste en la extirpación del injerto, su etiología es por trombosis intravascular por anticuerpos citotóxicos preformados contra los antígenos endoteliales del donante(Martín, 2006).

c. *Rechazo Agudo.*

Esta complicación se ha visto disminuida con el tratamiento inmunosupresor, se considera la causa más frecuente de pérdida del injerto durante el primer año postrasplante; constituyendo entre el 15 y 25% de los rechazos. Es el principal factor predictivo del desarrollo del rechazo crónico. Por lo general se da en los primeros 3 meses, presentando cambios patológicos en el injerto (Martín, 2006).

Los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina pueden esconder la sintomatología (fiebre, malestar en la zona del injerto, oliguria, malestar general) y únicamente presentar aumento en la creatina sérica (Martín, 2006).

El rechazo agudo del injerto se puede dividir en:

Rechazo Agudo Intersticial: corresponde al 70-85% de los casos, se da por la reacción del huésped contra antígenos HLA II encontrándose tubulitis e infiltrados en parénquima.

Rechazo Agudo Vascular o Humoral: se da en el 15-30% de los casos, presentado anticuerpos o rechazo celular. cambios vasculares, glomerulares, endotelitis que progresa a arteritis necrosante (Martín, 2006).

El tratamiento del rechazo agudo comienza con altas dosis intravenosa de metilprednisolona (inhibe síntesis de IL-1 que activa a las células T cooperadoras, IL-6 que activa a los linfocitos B, factor de Necrosis Tumoral e interferón gamma, interfiriendo así en la respuesta inmune celular y humoral), si falla el tratamiento continúa con anticuerpos antilinfocitarios (contra proteínas de superficie de la membrana linfocitaria) y como siguiente opción con tacrolimus (macrólido que forma un complejo intracitoplasmático con una inmunofilina específica capaz de bloquear la actividad de la fosfatasa de la calcineurina e inhibir la transcripción de genes de IL-2, IL-4, IL-5 entre otros, inhibiendo la proliferación y activación de linfocitos B y T), solo o con micofenolato mofetil o sirolimus (inhibidor de mTor, macrólido que actúa en la diferenciación celular tardía, semejante al tacrolimus pero sin la inhibición de la calcineurina) (Martín, 2006).

d. Rechazo Crónico o Disfunción Crónica del Trasplante Renal

Se revisa en el siguiente apartado.

1.4 Disfunción Crónica del Trasplante Renal Alogénico.

1.4.1 Definición.

El rechazo o disfunción crónica del trasplante renal (CRAD) es la alteración de la función del aloinjerto renal de forma prolongada, que termina nuevamente en Insuficiencia Renal Crónica Terminal (Zúñiga-Armendariz, 2002). Esta patología es estudiada por el Consenso de Banff, donde se discuten los principales avances para el diagnóstico de la enfermedad, en el último consenso se decidió definirlo como la entidad clínico-patológica, de origen multifactorial, caracterizada por descenso progresivo de la tasa de filtrado glomerular, asociado a proteinuria e hipertensión arterial (Pascual, 2012).

Por lo general la CRAD se diagnostica después de los primeros 12 meses postrasplante, y tiene la característica que no responder de forma tan favorable al aumento de los niveles de inmunosupresión o pulsos con esteroides; principalmente por su diagnóstico tardío (Pascual, 2012).

Histopatológicamente se caracteriza por lesiones vasculares de tipo obliterante, fibrosis intersticial, atrofia tubular y cambios a nivel glomerular (Pascual, 2012).

1.4.2 Factores de Riesgo de CRAD.

Los principales factores de riesgo para presentar una CRAD de forma precoz son la función retrasada del injerto renal, el tiempo isquemia-reperfusión prolongado, la necrosis tubular aguda, la presencia de Anticuerpos HLA y las diferentes morbilidades del donante, principalmente su causa de muerte (Pascual, 2012).

Por otro lado, los factores de riesgo para presentar una CRAD tardía se dividen en dos, los dependientes del aloantígeno que son los episodios de rechazo agudo, el grado de histocompatibilidad y la sensibilidad; y los dependientes del alógeno que son el daño tisular del injerto, infecciones previas, masa renal inadecuada, incumplimiento terapéutico, hipertensión arterial postrasplante, hiperlipidemia y síndrome metabólico, enfermedad glomerular de novo y recurrente, polimorfismos genéticos y nefrotoxicidad de inhibidores de la calcineurina (Pascual, 2012).

1.4.3 Etiología de CRAD.

Las causas de la CRAD se pueden dividir en las que son secundaria a daño no inmune o a daño inmune (Pascual, 2012). En la sección de enfermedades de daño no inmune encontramos fibrosis intersticial y atrofia por nefrotoxicidad de inhibidores de calcineurina, fibrosis intersticial y atrofia tubular por hipertensión arterial, obstrucción urinaria crónica, nefropatía viral, pielonefritis bacteriana. En la sección de enfermedades por daño inmune se componen de rechazo crónico mediado por aloanticuerpos y rechazo crónico mediado por células T (Pascual, 2012).

El daño inmunológico que se presenta en la CRAD puede incorporarse tanto por la vía humoral, como por la vía celular, así como la alteración de las vías de regulación. Las vías de regulación van a mantener un estado antiinflamatorio, donde las células T cooperadoras precursoras (Th0) van a diferenciarse en células T reguladoras las cuales van a sintetizar IL-10 y TGF β , el primero nos va a permitir inhibir la diferenciación a Th2 y la segunda va a ser la encargada del proceso de fibrosis, así como la diferenciación a Tfr que mantienen los niveles de los anticuerpos bajos al inhibir la proliferación de Linfocitos B.

Por otro lado tenemos las vías proinflamatorias, la vía celular va a iniciar con la diferenciación de células Th0 a Th17, la cual va a liberar IL 17, IL22 y en menor proporción IL 21; la IL 17 va a intervenir en la diferenciación a Tfh17, que se va a liberar en el folículo linfóide hacia los tejidos, y se va a encontrar en el daño tisular del injerto, donde va a activar a los neutrófilos quienes van a liberar una gran cantidad de citocinas, entre ellos la lipocaina tipo 2 o N-Gal, que es una molécula que se libera en el estado proinflamatorio por el endotelio dañado. Por el lado de la vía humoral, vamos a encontrar que las células Th0 se diferencian en Th2, quien libera IL 4,5,6,21 y la IL 17 en menor proporción. La IL 21 va a activar a los linfocitos b, ocasionando su proliferación y diferenciación, lo que va a culminar en la producción de anticuerpos específicos que van a terminar ocasionando daño específico al injerto. (Shi, 2017) (Chung, 2011)

Se ha descrito que cuando tenemos una disminución de las células Treg y un aumento de las Th2, va a aumentar la concentración de Th17, lo que nos indica un daño crónico en el injerto renal. (Chung, 2011)

1.4.4 Estadística de CRAD.

El trasplante renal es el tratamiento óptimo para pacientes ERC que evolucionan a IRC en fase terminal, siendo el mejoramiento en las técnicas quirúrgicas y tratamientos clínicos, los que han disminuido significativamente la disfunción aguda del trasplante renal alogénico, sin embargo, la viabilidad del injerto a largo tiempo sigue siendo un reto para la medicina (Lee, 2017).

En las últimas dos décadas, la sobrevida del injerto renal durante el primer año incremento del 50% al 90%, no obstante, el trastorno ocasionado por la disfunción crónica del trasplante renal alogénico incrementa con el paso del tiempo, de hecho, se menciona que el 42% de los pacientes de donadores vivos y el 51% de los donadores cadavéricos desarrollarán el trastorno en el periodo de 1 a 5 años postrasplante (Yan, 2016). La pérdida por completo del injerto será del 50% o más a lo largo de los 10 años, volviendo los pacientes a la condición previa de IRC y reingresado a la lista de espera para retrasplante (Riella, 2017).

La sobrevida global de injerto al primer y quinto año postrasplante es de 81 y 59% respectivamente en pacientes que recibieron el trasplante de donantes cadavéricos y de 91 a 75% respectivamente en donadores vivos. La sobrevida de los pacientes después del trasplante se reporta al primer y al quinto 5 año de 93 y 80% si es de donador cadavérico y de 97 y 90% respectivamente si proviene de donador vivo (Torrez, 2011).

1.4.5 Diagnóstico de CRAD.

Los criterios de Banff surgieron de que un grupo de patólogos, nefrólogos y cirujanos de trasplantes se reunieron en Banff, Canadá en 1991 para llegar a un consenso internacional de la nomenclatura y criterios histológicos para el rechazo del trasplante renal; que se pudiera definir diferentes grados para establecer un pronóstico y valoración de la respuesta terapéutica (Pascual, 2012). En 1993 se

realizó la primera publicación y con posteriores actualizaciones. Se compone de 6 categorías, en la cual la categoría 1 se refiere a la histología normal, sin disfunción del injerto, la categoría 2 se refiere al rechazo mediado por anticuerpos, la categoría 3 se considera como cambios de borderline que se refiere que presentan cambios sospechosos, la categoría 4 indica rechazo mediado por células T, la categoría 5 fibrosis intersticial y atrofia tubular, sin evidencia de etiología específica, y por último la categoría 6 se refiere a cambios no relacionados con rechazo agudo o crónico, lo cual se observan en la tabla 3 (Pascual, 2012).

Tabla 3. Categorías de daño crónico de la patología del trasplante renal. Clasificación de Banff 05 (Pascual, 2012).

Categoría	Criterios morfológicos diagnósticos
1 Normal	Sin cambios histopatológicos
2 Rechazo mediado por anticuerpos.	Depósito de C4d en capilares peritubulares con multilaminación de la membrana basal en capilares peritubulares, reduplicación de las membranas basales glomerulares (glomerulopatía del trasplante), Fibrosis de la íntima arterial con infiltración mononuclear en áreas de fibrosis y formación de neoíntima o fibrosis intersticial y atrofia tubular.
Sub Rechazo mediado por anticuerpos crónico activo	
3	Cambios borderline
4 Rechazo mediado por células T	Arteriopatía crónica del aloinjerto
Rechazo mediado por células T crónico activo	Fibrosis de la íntima arterial con infiltración mononuclear en áreas de fibrosis y formación de neoíntima.
Sub T crónico activo	
5 Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de etiología específica	Grado I: Leve. Menos del 25% del área cortical Grado II: moderada del 26-50% Grado III: Severa. Más 50% Puede incluir esclerosis glomerular o vascular
6 Cambios no relacionados con rechazo agudo o crónico	

2. ASPECTOS BIOMOLECULARES.

2.1 Biomarcadores.

2.1.1 Definición.

En los últimos años, en el ámbito médico, se han incorporado notables cambios en métodos diagnóstico y terapéuticos gracias a los grandes avances en el conocimiento científico, en particular en la biotecnología y la biología molecular, donde se ha utilizado la información de la función y efectos de diversas moléculas dentro de los procesos biológicos tanto de forma fisiológica como patológica.

Las alteraciones en el organismo de estas moléculas nos permiten diferenciar procesos de estado de salud y enfermedad en el paciente, para así observar un panorama más amplio en el estudio de la historia natural de la enfermedad, permitiendo detectar con mayor detalle su evolución, para intervenir en el momento más oportuno.

Estas moléculas analizadas han recibido el nombre de “Biomarcador”, concepto que surgió en 1987 por el Consejo Nacional de Investigación en los Estados Unidos (National Research Council NRC), donde se definió como una o varias moléculas que pueden utilizarse como guías para la evaluación de sistemas biológicos, en otras palabras, son una característica de señalización en muestras o sistemas biológicos que son medidas y evaluadas de forma objetiva como indicadores de normalidad o patología en un proceso biológico (Vega, 2012).

2.1.2 Usos actuales de biomarcadores.

Su estudio y aplicación es muy amplia, desde el monitoreo de la evolución de una enfermedad de forma individualizada, hasta la evaluación de perfiles de riesgo en grupos de individuos, poblaciones y comunidades completas. Las áreas de la medicina, química, epidemiología, salud pública y especialidades a fines son las que se han visto más favorecidas con el diseño y creación innovador de biomarcadores (Vega, 2012).

En el área de la clínica de trasplantes, existen varios biomarcadores potenciales que han sido investigados como métodos diagnósticos de la disfunción crónica del

trasplante renal alogénico en sus fases tempranas, sin embargo, aún falta mucho por definir y conocer para que se estandarice un protocolo efectivo que sirva para el monitoreo postrasplante promoviendo la atención y tratamiento oportuno procurando la sobrevida del injerto y prologando la calidad de vida del paciente. (Vega, 2012).

2.1.3 Biomarcadores propuestos en la CRAD.

Entre los posibles biomarcadores con resultados más prometedores para el diagnóstico de la CRAD, se encuentran aquellos que intervienen en la respuesta inmune tanto por vía humoral como celular (Chen, 2017) (Garces, 2017), en la irrigación e inervación del injerto (Jafari, 2017), metabolismo energético (Lee, 2017) y filtrado de compuestos tóxicos del organismo (Yan, 2016).

2.2 IL 10, IL 17 e IL 21 en la CRAD.

La presente investigación se enfoca en estudiar opciones de biomarcadores relacionados con la respuesta inmune como son las citocinas IL10, IL17 y la IL21.

Durante el primer año postrasplante, los tratamientos inmunosupresores han sido altamente efectivos en disminuir la presentación de la disfunción aguda del trasplante renal alogénico, sin embargo, a largo tiempo, la tolerancia a los fármacos, la presentación de efectos secundarios adversos y las alteraciones metabólicas que representan se convierten en el principal problema y complicación en la disfunción crónica del trasplante renal alogénico. En este sentido, el rechazo mediado por anticuerpos gradualmente se convierte en la causa más crítica en la pérdida del injerto posterior al primer año postrasplante (Chen, 2017).

Las células de defensa Th1, Th2, Th17, LB, Tregs y en especial las Tfh son las que se encuentran más involucradas en la respuesta inmune en la disfunción crónica del trasplante renal alogénico (Chen, 2017). Uno de los mecanismos más complejos y efectivos por medio el cual modulan la respuesta es la síntesis y liberación de las citocinas. Las Th1 secretan IFN γ y IL-4. Las Th2 sintetizan IL-4, IL-5 IL-13. Las Th17 secretan IL-17 y IL-22 mientras que las Th2 y Th17 liberan IL-21, citocina relevante en la proliferación y diferenciación de los LB(Chen, 2017).

Las citocinas IL-17 e IL-21 son señaladas como las moléculas claves que desencadenan la disfunción crónica del trasplante renal alogénico. Se menciona que las células T precursoras se diferencian a múltiples linajes de Th, incluyendo Th1, Th2, Th9, Th17, Tfh e inducen a las Tregs (Cortvrindt, 2017) (Figura 8.A).

La respuesta comienza con la participación en conjunto de la IL-1, IL6, IL-23 y TGF- β , los cuales estimulan la diferenciación de las células T precursoras a Th17 y aumenta la síntesis y liberación de la IL-17. (Cortvrindt, 2017) (Figura 8.B). La tasa de diferenciación de las Th17 esta modulado por el factor de transcripción STAT3 y el ROR- γ t y AHR. (Gaffen, 2009) La IL-17 está involucrada en diferentes enfermedades autoinmunes y padecimientos inflamatorios (asma, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso, psoriasis, colon irritable) (Lai Kwan, 2008) (Maloy, 2008) (Ogura, 2008) (Figura 8.C). Se reporta que cuando existe un desbalance entre la población Th17/Tregs la gravedad y efectos adversos en la disfunción crónica del trasplante renal alogénico empeora mostrando un pronóstico desfavorable (Lang, 2014) (Figura 8.D). Los estudios especializados de genética han demostrado que polimorfismos en la IL-17 aumentan el riesgo de desencadenar la disfunción crónica del trasplante renal alogénico (Kim, 2012) (Coto, 2015).

Las células diferenciadas y maduras Th17, sintetizan altas concentraciones de IL-17 e IL-21 promoviendo la proliferación y diferenciación de Tfh en respuesta de la interacción entre Linfoma B-6 (Bcl-6), la IL-2, el receptor C-X-C tipo 5 quimioquina tipo 5 (CXCR5) y el factor de activación de LB (BAFF) (Shi, 2017). Se ha comprobado que la alta población de Tfh en el riñón es asociado directamente proporcional al daño renal y a la disminución de la funcionalidad del órgano (Chen, 2017) (Figura 8.E).

Novedosas investigaciones han descubierto la participación de una población de células que parecen ser relevantes en el equilibrio entre la reparación y el daño renal conocidas como Thr las cuales inhiben la formación de centros germinales y la migración, proliferación y diferenciación de las LB en el riñón (Chung, 2011) (Linterman, 2011) (Wollenberg, 2011).

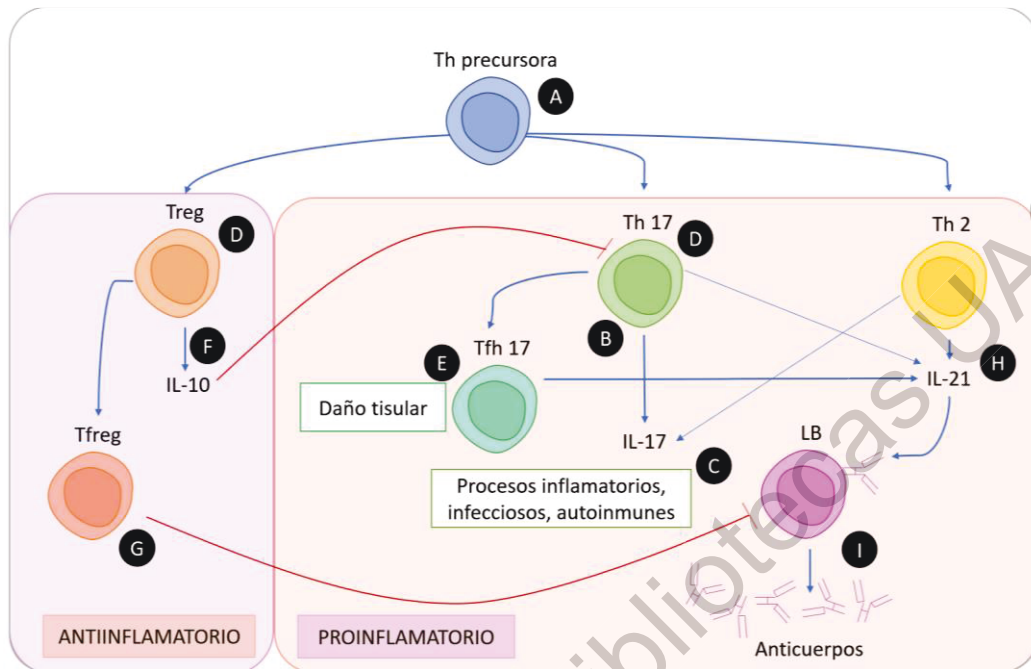


Figura 8 Mecanismo de la respuesta inmune en el rechazo crónico del trasplante renal. A) Las células T precursoras se diferencian a múltiples linajes de Th, incluyendo Th1, Th2, Th9, Th17, Tfh e inducen a las Tregs. B) La diferenciación de las células T precursoras a Th17 y aumenta la síntesis y liberación de la IL-17. C) La IL-17 está involucrada en diferentes enfermedades autoinmunes y padecimientos inflamatorios. D) Un desbalance entre la población Th17/Tregs aumenta la gravedad y efectos adversos en la CRAD E) Las células diferenciadas y maduras Th17, sintetizan altas concentraciones de IL-17 e IL-21 promoviendo la proliferación y diferenciación de Tfh 17 ocasionando daño renal y disminuyendo la funcionalidad del órgano. F) Tfr y Tregs secretan IL-10 y TGF β citocinas consideradas como desinflamatorias. G) La concentración de Tfr en la sangre periférica es proporcional a la presentación y evolución de la CRAD. H) Una baja población de Tfr presentan un incremento significativo de Th2, Th17 y Tfh aumentando la concentración circulante de IL-21. I) IL 21 ocasiona la diferenciación y proliferación de LB, desencadenando la producción de anticuerpos y promoviendo el daño renal

La forma en que modulan la respuesta inmune humoral aun es desconocida, pero se asocia la participación entre las Tfr y Tregs, las cuales secretan IL-10 y TGF β citocinas consideradas como desinflamatorias(Sage 2013, 2015, 2016) (Figura 8.F). La participación protectora de la IL-10 se ha comprobado en varias investigaciones donde han reportado que cuando la concentración disminuye el riesgo de presentar la disfunción crónica del trasplante renal alogénico aumenta (Khan 2010; Lal 2016).

Se ha reportado que la relación entre el rango de concentración de Tfr en la sangre periférica es proporcional a la presentación y evolución de la disfunción crónica del trasplante renal alogénico (Figura 8.G), demostrando que en pacientes con una baja población de Tfr presentan un incremento significativo de Th2, Th17 y Tfh aumentando la concentración circulante de IL-21 (Figura 8.H.desencadenando la producción de anticuerpos y promoviendo el daño renal (Chen, 2017) (Figura 8.I).

Por lo anterior, en la presente investigación se busca evaluar la concentración periférica de las tres citocinas más relevantes en la disfunción crónica del trasplante renal alogénico, IL-17, IL.-21 e IL-10 con el fin de desarrollar un perfil de riesgo y relacionar sus alteraciones con la evolución del trastorno; así como estandarizar un método diagnóstico que sirva en las fases tempranas de la presentación del padecimiento.

OBJETIVO GENERAL.

Describir los niveles séricos de IL 10, IL17 e IL21 en pacientes con trasplante renal con más de 12 meses postrasplante con respecto a su tasa de filtrado glomerular.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Estandarizar las técnicas para la medición de biomarcadores.
- Cuantificar los niveles séricos de los biomarcadores IL 10, IL 17 e IL 21 mediante citometría de flujo.
- Analizar los niveles séricos de los biomarcadores y las tasas de filtrado glomerular.

Dirección General de Bibliotecas UAQ

MATERIALES Y MÉTODOS.

1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y prospectivo.

2. POBLACIÓN.

Pacientes con trasplante renal de más de 1 año postraplante, bajo seguimiento en el Hospital General de Querétaro, que cumplan con los criterios del proyecto.

2.1 Criterios de inclusión.

Generales.

- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de 18 años, con IFE vigente.
- Pacientes con más de un año postrasplante renal.
- Pacientes clínicamente estables y sin presentar signos o síntomas clínicos de disfunción del injerto.
- Pacientes que se encuentran bajo seguimiento y atención en la SESEQ.
- Pacientes que estén interesados en participar en el proyecto.
- Pacientes que firmen de conformidad su participación en el proyecto.
- Pacientes que muestren apego al tratamiento.

2.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes que fueron trasplantados con cualquier otro órgano, tejido o paquete celular que no sea para fines del trasplante renal.
- Pacientes que se encuentren inestables o con pronósticos reservados.
- Pacientes que no desean participar en el proyecto y que no firmaron de conformidad su participación.

2.3 Criterios de eliminación.

De los pacientes.

- Pacientes que avisen que no desean seguir siendo parte del proyecto de investigación.

- Pacientes que no muestren apego a tratamiento.
- Pacientes que no se comprometan a darle el debido seguimiento a la atención por parte del SESEQ.
- Pacientes que demuestren actitud irrespetuosa y mal intencionada.
- Pacientes que requieran de algún procedimiento o intervención quirúrgica mayor, cual sea la naturaleza de la misma.
- Pacientes diagnosticados con alguna enfermedad autoinmune.
- Pacientes que fallezcan durante el tiempo del estudio.

De las muestras.

- Muestras que sean incorrectamente tomadas, etiquetadas, transportadas, almacenadas y procesadas.
- Muestras que presenten contaminación.
- Muestras degradadas o dañadas.
- Muestras que presenten alguna alteración que impidan su evaluación.

3. MUESTRA Y TIPO DE MUESTRA

Se realizó un muestreo por conveniencia, incluyendo a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión a los cuales se les realizó su historia clínica y se tomaron muestras séricas en tubo dorado, se separó el suero, el cual se guardó en alícuotas a -80°C.

4. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS Y ESTADÍSTICOS.

4.1 Recabación de información de los pacientes.

Para realizar la selección de pacientes que cumplieron con los criterios del proyecto, se realizó la búsqueda de datos de los pacientes trasplantados del 2012 al 2017 en el Hospital General de Querétaro a partir de los expedientes del área de trasplantes. Los datos recabados fueron colocados en una base de datos en Excel, donde se incluyeron datos sociodemográficos y clínicos pretrasplante, del trasplante y postrasplante.

De los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se le invitó a una plática informativa, donde se habló de la cultura del cuidado del injerto y se dio conocer el proyecto, se les explicó el objetivo, los alcances y su nivel de participación en el mismo. Posteriormente, se le aclararon las dudas pertinentes y detallaron los riesgos que representa su intervención. Si el paciente mostró deseos de participar, se le entregó la hoja de consentimiento informado, el cual incluyó toda la información antes mencionada y se le solicitó que lo firme, entregando una copia al paciente.

Así mismo, para aquellos pacientes que participaron, se les entregó el aviso de privacidad para generar certidumbre sobre el manejo de los datos personales y del proceder ético y profesional de todos los involucrados, principios éticos propuestos en la declaración de Helsinki.

4.2 Toma y almacenamiento de muestras

A cada paciente se le tomó un volumen de muestra sanguínea de 4ml en tubo dorado, el cual se centrifugó 10 minutos a 300RPM (Centrifuge 5804, Eppendorf) para separar el suero, el cual se colocó en alícuotas, se etiquetó, almacenó a 80°C para salvaguardar la viabilidad de la muestra.

4.3 Citometría de Flujo

Previo a la recolección de los datos, la técnica de citometría de flujo requirió la realización de la curva de calibración para cada una de las citocinas, así como la regresión logística de 5 parámetros.

Las muestras se procesaron según el protocolo de manufactura con el Human Soluble Protein Master Buffer Kit (BD, no. Cat 558265) y se les añadieron las CBAs específicas para IL10, 17 y 21 (Human IL-10 Flex Set BD no. Cat.558274, Human IL-17A Flex Set BD No. Cat. 560383, Human IL-21 Flex Set BD no. Cat. 560358)

Posteriormente, las muestras se procesaron y analizaron en el citómetro de flujo FACSVersé de la marca de BD, el cual nos permite en una sola medición, la

determinación de los niveles emitidos de fluorescencia de los tres anticuerpos contemplados.

Por último, con los datos obtenidos, se analizaron mediante el software FCAP Array v3, para obtener la concentración en pg/ml a partir de la Intensidad de Fluorescencia Media reportada por el citómetro de cada una de las muestras.

4.4 Análisis estadístico

4.4.1 Análisis epidemiológico.

Se realizó el análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas, con frecuencias absolutas y relativas de cada una. Se hizo un estudio de correlación entre el tiempo de terapia de sustitución de la función renal previo al trasplante contra la diferencia de creatinina antes y después del trasplante.

Se realizó un análisis de varianza para ver la diferencia de creatinina sérica antes y después del trasplante contra el tipo de terapia previa al trasplante.

Se realizaron graficas de Kaplan. Meier para supervivencia y rechazo del injerto 1,3 y 5 años postrasplante.

4.4.2 Análisis de niveles séricos de IL.

Para el análisis estadístico, se dividió en 3 grupos dependiendo de la etapa de daño renal en base de la TFG: sin daño renal (TFG >80 ml/min o etapa I), con daño renal leve (TFG 60-79 ml/min o etapa II) y con daño renal moderado y severo (TFG < 59 ml/min o etapa III y IV)

Se utilizó una prueba H de Kruskal-Wallis para más de 2 muestras independientes, no paramétricas. Donde la variable independiente es politómica (concentración de IL en pg/ml) y la variable dependiente es de intervalos (etapas de enfermedad renal por TFG) utilizando el paquete estadístico GraphPad Prism 6.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO.

El presente estudio representa el primer estudio epidemiológico publicado en materia de trasplante renal del estado de Querétaro México. Por lo que nos permite hacer el análisis entre lo que ocurre en nuestro estado en comparación con estudios realizados en otras entidades federativas.

Se obtuvo un total de 197 pacientes, en sus variables sociodemográficas encontramos una edad promedio de 30.55 ± 12.92 , lo que lo ubica en el intervalo de edad de adultos jóvenes, teniendo 47% de la población en el grupo entre los 20 y 29 años, seguido por el de 20 a 39 años con el 20% y el de menores de 19 con 13%. lo cual difiere de lo presentado en estudios pasados, donde se ha reportado una edad promedio de 50 años (Toirac, 2013). Sin embargo en estudios recientes se encontró este cambio en el grupo etario en diferentes estudios a lo largo de la República Mexicana: en una cohorte del INCMNSZ del 2006 al 2017 se encontró una edad promedio de 34.2 años (Gorostidi, 2014); en otra cohorte de pacientes con trasplante renal de donador cadavérico en el estado de Veracruz del 2005 al 2018 con edad promedio de 35.1 ± 10.9 años (González-Bedat, 2015); y en otra cohorte de pacientes trasplantados de donador vivo en Michoacán del 2014 al 2018 encontraron edad media de 27.36 ± 8.27 años (PAHO, 2015). Por otro lado, se comparó con un estudio elaborado en Bogotá, Colombia en 2015, donde se presentó una edad promedio de 45 años con un intervalo de 17 a 78 años (Rateb, 2017). Al presentarse en pacientes jóvenes, nos enfrentamos también a un problema de salud con repercusiones sociales ya que son personas en edad productiva.

El 62% de la población fueron hombres y el 38% mujeres, los resultados obtenidos coinciden con lo reportando en la literatura, donde los registros de enfermos renales trasplantados masculinos varían entre el son 54%, 60%, 65%, 51.4% y 61.5% dependiendo de la referencia. (1,2, 3, 4). Al presentarse una población de adultos

jóvenes se encontró que 23.35% son empleados y 19.28% estudiantes; 21% casados y 42% solteros (Tabla 4).

Tabla 4. Datos sociodemográficos de pacientes trasplantados renales en el Hospital General De Querétaro 2012-2017.

Total de pacientes	197	100%
Edad	30.55± 12.92	
Menor 19 años	26	13.2
20 a 29 años	92	46.7
30 a 39 años	39	19.8
40 a 49 años	15	7.6
50 a 59 años	16	8.1
Mayor de 60 años	7	3.5
No especificado	2	1.1
Sexo		
Masculino	122	62
Femenino	75	38
Ocupación		
Empleado	46	23.35
Estudiante	38	19.28
Ama de Casa	28	14.21
Desempleado	22	11.16
Profesionista	10	5.07
Obrero	7	3.55
Pensionado	5	2.53
Jubilado	2	1.01
No especificado	39	19.84
Estado Civil		
Casado	61	31
Soltero	83	42
Viudo	4	2
Unión libre	16	8
Divorciado	4	2
No especificado	29	15

En cuanto a las variables clínicas, se observó que casi dos terceras partes de los pacientes se encuentran con una etiología de la enfermedad renal como idiopática, y el resto se trata de enfermedad renal secundaria a diabetes, preeclampsia, etc. Con frecuencia la enfermedad renal en edades tempranas es secundaria a otras patologías, principalmente de índole congénito (Rateb, 2017), sin embargo, en este estudio encontramos que son de etiología idiopática.

En cuanto al tratamiento que recibían previo al trasplante, el 40% de los pacientes se trataban con Diálisis Peritoneal, 27% con hemodiálisis, 12.7% fueron tratados primero con diálisis peritoneal y posteriormente con hemodiálisis, y únicamente 1% su primer tratamiento de sustitución renal fue el trasplante, en comparación con otros estudios nacionales donde se reportó 53% de diálisis peritoneal y 49% hemodiálisis. Lo que contrasta con el estudio colombiano de López Mora (2015), donde se reportaron 34.24% de los pacientes en diálisis, 65.75% hemodiálisis y 12.98% prediálisis. La importancia de esto radica en que, de acuerdo con la literatura, el paciente que es trasplantado en prediálisis presenta una menor probabilidad de rechazo.

Para la mayoría de los pacientes fue su primer trasplante y únicamente 5 pacientes fue retrasplante, siendo el 2.53%; coincidiendo con el estudio del hospital en Veracruz donde reportan 2.7% (González-Bedat, 2015) y contrasta con el estudio en el INCMNSZ que ocurrió en 5.7% de los pacientes (Toirac, 2013); esto representa un gran impacto clínico y socioeconómico tanto para el paciente como para el sistema de salud, por regresar al paciente a lista de espera y utilizar nuevamente otro tipo de terapia de sustitución renal en lo que se logra la procuración de un nuevo trasplante, así como el aumento de riesgo de rechazo para el nuevo injerto por presentar mayor sensibilización inmunológica por el trasplante previo.

En cuanto a las comorbilidades se registró que el 2.5% tenían diabetes, 15.7% enfermedades cardiovasculares y 0.5 % enfermedades inmunológicas, a diferencia de lo reportado por Gómez Sánchez (2013) donde 71% de los pacientes tenían

enfermedades cardiovasculares y 34% diabetes mellitus, en contraste con Radilla-Ramos (2018) donde se tuvo una prevalencia de diabetes del 4.3% de su población. (Tabla 5).

Tabla 5. Datos clínicos de pacientes trasplantados renales en el Hospital General de Querétaro 2012-2017.

Total de pacientes	197	100%
Etiología de la Enfermedad Renal Crónica		
Idiopática	146	74.1
Nefropatía diabética	13	6.6
Preeclampsia	7	3.6
Glomerulonefritis	3	1.5
Nefropatía lúpica	1	0.5
Otra etiología*	26	13.7
Tipo de donador		
Vivo	154	78.2
Cadavérico	43	21.8
Tipo de terapia de sustitución de la función renal		
Diálisis Peritoneal	80	40.6
Hemodiálisis	54	27.4
Ambos	25	12.7
Ninguno	2	1.01
No especificado	36	18.29%
Trasplante Previo		
Sí	5	2.53
No	192	97.46
Comorbilidades		
Diabetes Mellitus	5	2.5
Cardiovasculares	31	15.7
Inmunológicas	1	0.5
Otras comorbilidades**	23	11.67

*Otras etiologías: uropatía obstructiva, enfermedad poliquística, glomerulonefritis membranosa, hipoplasia renal, glomerulonefritis focal y segmentaria. **Otras comorbilidades: hernia inguinal, quiste tiroideo, epilepsia, dislipidemia, nefropatía urémica, anemia, hiperuricemia.

Se evaluó la diferencia de Creatinina Sérica Pretrasplante- Postrasplante con los meses que recibió terapia de sustitución renal, la cual mostró una diferencia significativa al evaluarse con una prueba de T pareada ($p < 0.01$). La correlación de la diferencia de creatinina sérica con los meses que recibió terapia de sustitución renal, se encontró una correlación negativa de baja magnitud (-0.2084) pero significativa ($p < 0.05$) (Figura 9). Esto concuerda con los datos del estudio de la CTS (Collaborative Transplant Study), donde el resultado del injerto es mejor cuando el paciente no ha recibido diálisis y disminuye con cada año adicional de tratamiento con diálisis (CTS, 2010).

Δ CR vs Meses TSR

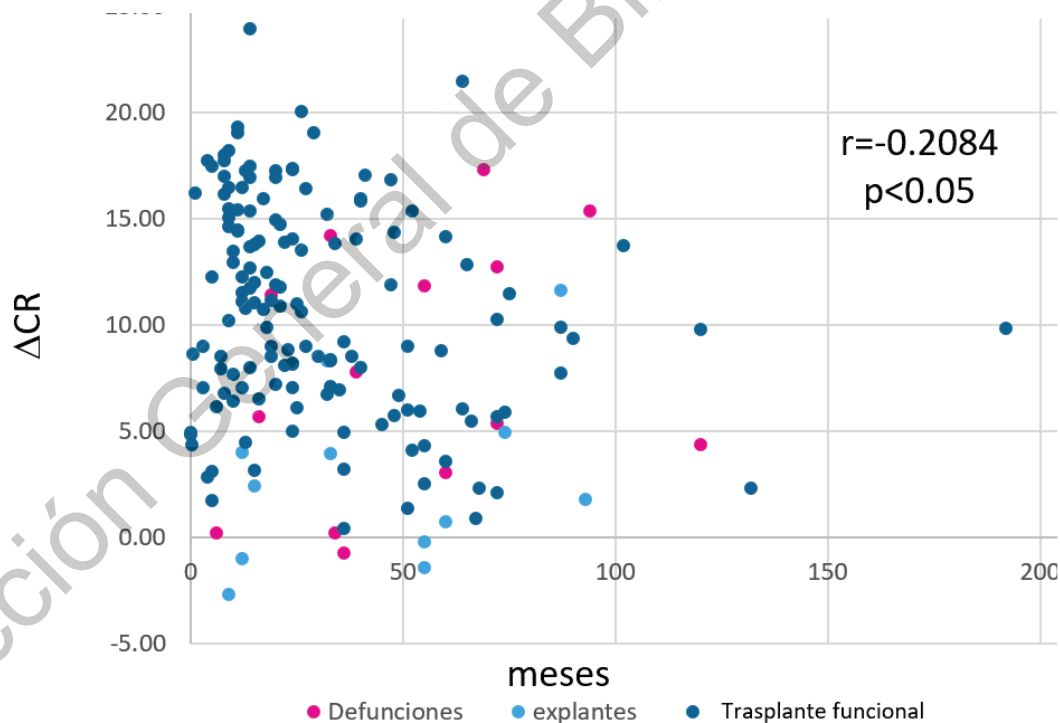


Figura 9 Correlación entre Δ CR con respecto a los meses que recibió terapia de sustitución renal (TSR) previo al trasplante. ($r = -0.2084$, $p < 0.05$)

Posteriormente se realizó el mismo análisis en cada una de las poblaciones, dependiendo de la condición actual del injerto: trasplante funcional, trasplante explantado o pacientes fallecidos.

En el primer grupo, de los pacientes con trasplante funcional se encontró una correlación negativa de -0.270 significativa ($p < 0.05$) (Figura 10). Esto nos indica como mientras a mayor tiempo de terapia con otros tipos de terapia de sustitución de la función renal previo al trasplante, la diferencia de la creatinina es menor.

Δ CR vs Meses TSR con TR funcional

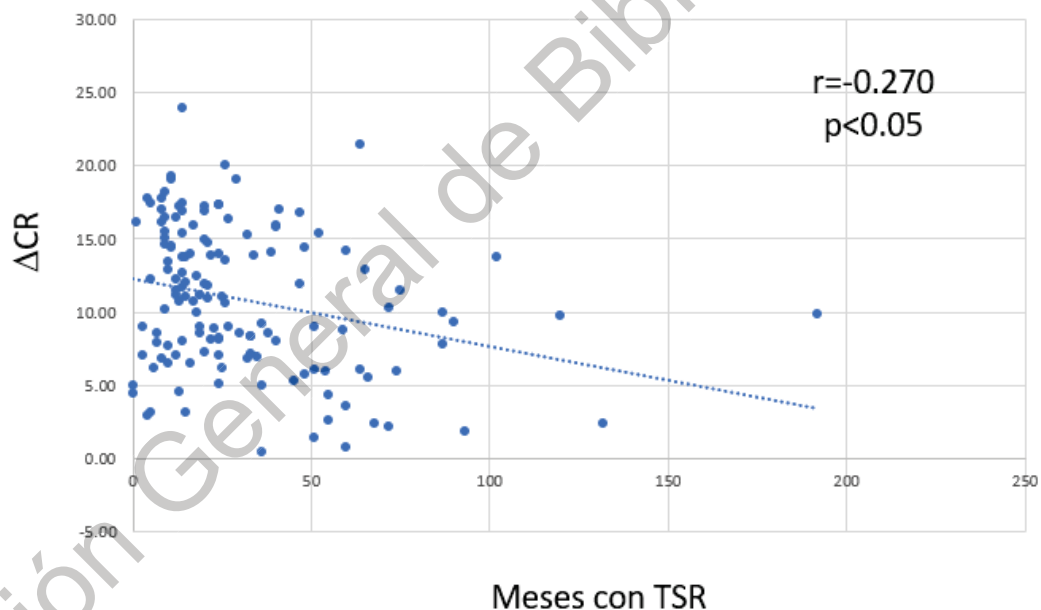


Figura 10 Correlación entre Δ CR con respecto a los meses que recibió terapia de sustitución renal (TSR) previo al trasplante en pacientes actualmente con trasplante funcional. ($r = -0.270$, $p < 0.05$)

En el segundo grupo, de los pacientes que ya se explantó el injerto se encontró una correlación muy pequeña (-0.068) significativa ($p < 0.05$) (Figura 11). Lo que nos

indica que el tiempo de terapia de sustitución renal previo, no tiene tanto impacto en los explantes, sin embargo, en este grupo se encontraron la mayoría de los pacientes que aumentó la creatinina posterior al trasplante.

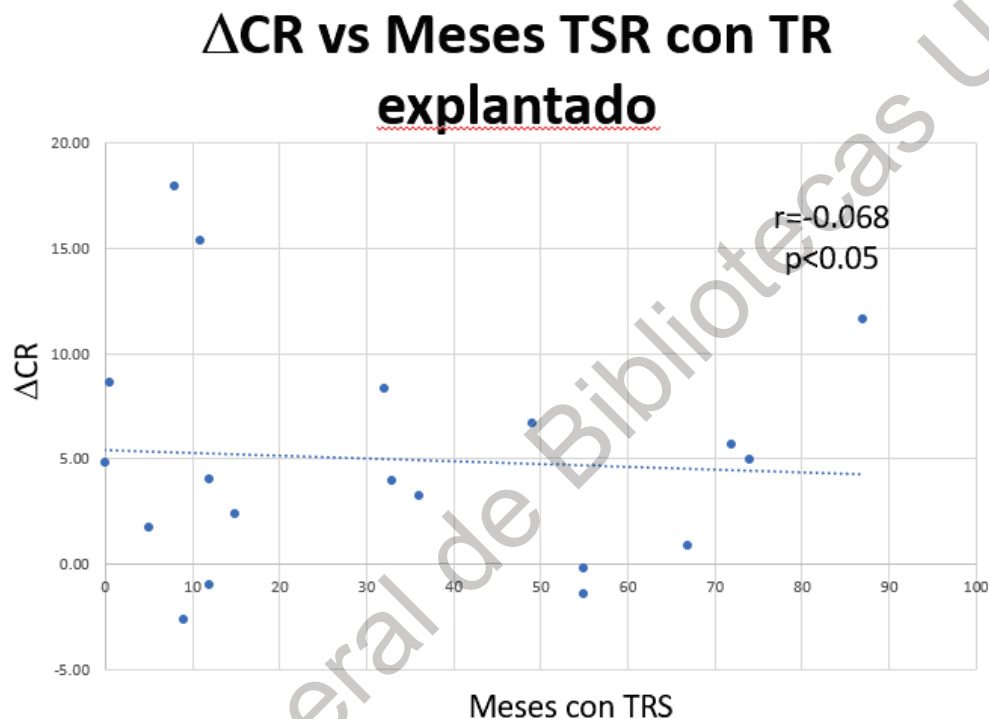


Figura 11 Correlación entre Δ CR con respecto a los meses que recibió terapia de sustitución renal (TSR) previo al trasplante en pacientes actualmente con trasplante explantado. ($r=-0.068$, $p<0.05$)

En el tercer grupo, de los pacientes que fallecieron se encontró una pequeña correlación positiva (0.288) significativa ($p<0.05$) (Figura 12). En contraste con los otros dos grupos cuya correlación es negativa; lo que nos indica que el menor tiempo de terapia de sustitución previa al trasplante se correlaciona con el injerto funcional de forma positiva, sin embargo, no tiene relación con los pacientes que presentan explante o fallecen, ya que otros factores van a tener una correlación más importante.

Δ CR vs Meses TSR actualmente fallecidos

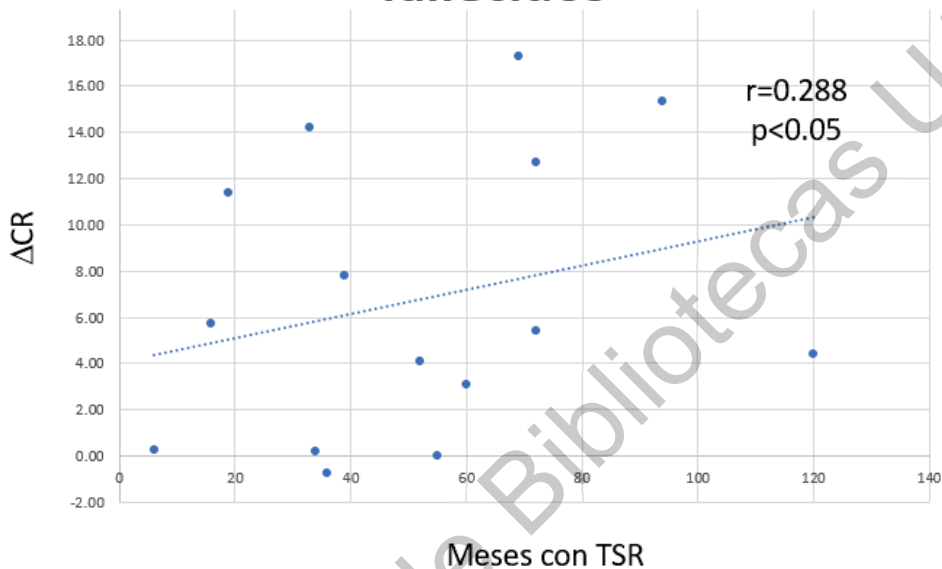


Figura 12 Correlación entre Δ CR con respecto a los meses que recibió terapia de sustitución renal (TSR) previo al trasplante en pacientes actualmente fallecidos. (r=0.288, p<0.05)

Se realizó un análisis de Varianza para determinar si hay efecto de Tipo Terapia de Sustitución Renal (TSR) sobre la diferencia en Creatinina Pretrasplante y Postrasplante. Se encontró un efecto significativo, entre el Tipo de TSR y la reducción en Creatinina, con Diálisis Peritoneal se observa una reducción promedio de 12.91 en comparación con hemodiálisis y quien recibió ambos tratamientos (Tabla 6 y 7). Lo anterior concuerda con un estudio reportado en 2006, donde se encuentra que la diferencia de creatinina pre y postrasplante fue significativamente diferente en los pacientes con diálisis peritoneal en comparación de los hemodialisados (Ramos-Sánchez, 2006)

Tabla 6. Efecto de tipo de terapia de sustitución renal sobre ΔCr .

Grupos	Pacientes	Sumatoria ΔCr	Promedio ΔCr	Varianza
Diálisis peritoneal	91	117.38	12.91	154.83
Hemodiálisis	61	518.89	8.50	19.70
Ambas terapias	32	189.14	6.10	13.59

Tabla 7. Análisis de Varianza.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	1365.58	2	682.79	7.91	0.000506	3.046
Dentro de los grupos	15524.98	180	86.24			
Total	16890.56	182				

Se realizaron gráficas de Kaplan-Meier y se encontró una supervivencia del 93% al primer año y 90% a los 3 y 5 años (Figura 13) Los cual contrasta con la supervivencia reportada por Centro de Investigación Medico Quirúrgicas de la Habana, Cuba, donde reportaron 82.7%, 78.3% y 73.4% en los mismos años postrasplante respectivamente (Valdivia 2013)y 85% , 83% y 81% de pacientes que no reportaron ningún caso de rechazo del injerto durante el primer, tercero y quinto años postrasplante, respectivamente (Figura 14).

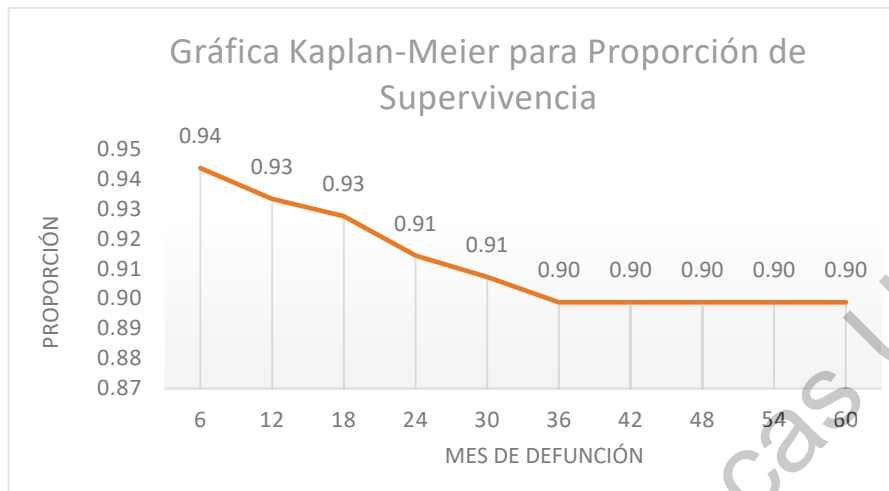


Figura 13 Gráfica de Kaplan-Meier para Supervivencia a 5 años, pacientes con trasplante renal entre 2012 y 2017 del Hospital General de Querétaro.

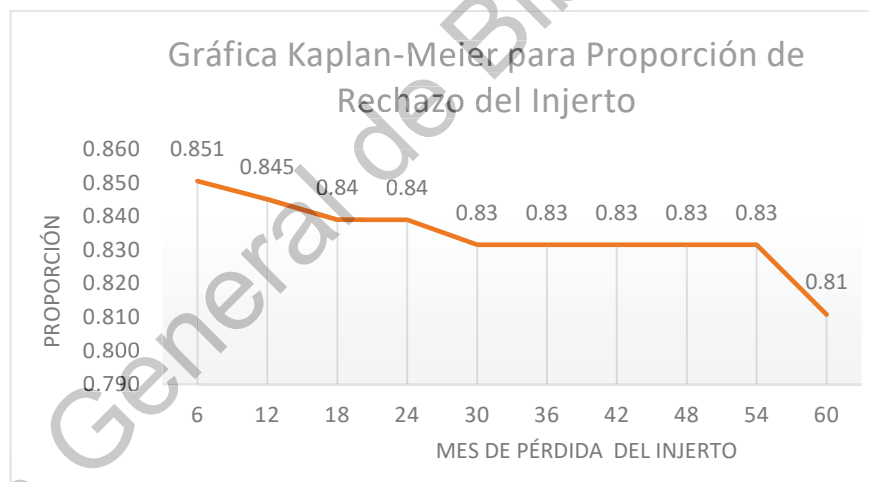


Figura 14. Gráfica de Kaplan-Meier para Rechazo del Injerto a 5 años, pacientes con trasplante renal entre 2012 y 2017 del Hospital General de Querétaro.

2. ANÁLISIS BIOMOLECULAR.

En el análisis de los niveles séricos de interleucinas con respecto a la etapa de enfermedad renal por TFG, se realizó una prueba H de Kruskal-Wallis. No encontrándose datos significativos para IL10 (Figura 15); lo cual difiere de los resultados de un estudio experimental en modelo animal donde reportaron niveles de IL10 disminuida en el grupo del modelo de rechazo crónico de injerto renal (Chen,

2007); sin embargo, es necesario considerar el efecto del tratamiento inmunosupresor al que están sometidos los pacientes. El cuál tiene por finalidad intervenir con el factor de transcripción NF kb, lo cual disminuye la producción de IL2, citocina secretada por células T CD4+CD25- lo que ocasiona la proliferación de estas células, así como de las Treg; con la característica de que las Treg tienen un receptor de alta afinidad, las cuales al proliferar inhiben a los LT efectores (García-Martínez, 2014). Esto nos lleva a pensar en la necesidad de corroborar los resultados con las cantidades y presentación del tratamiento inmunosupresor.

Por otro lado, encontrando diferencia significativa para IL17 en el grupo de daño renal moderado severo (III.IV) con un valor estadístico de Kruskal-Wallis de 6.15 con una p de 0.046 (Figura 16), lo cual corresponde con estudios donde se reporta incremento de IL17 en pacientes trasplantados con disminución de la TFG (Chung, 2015), en otro estudio, se reportó elevación de IL 17 en biopsias renales de pacientes trasplantados con rechazo agudo, asociado a la lesión intersticial y de los vasos sanguíneos. (Miranda, 2013). Esto lleva a pensar en buscar la posibilidad de realizar la búsqueda de las alteraciones *in situ*, al realizar el estudio en biopsias.

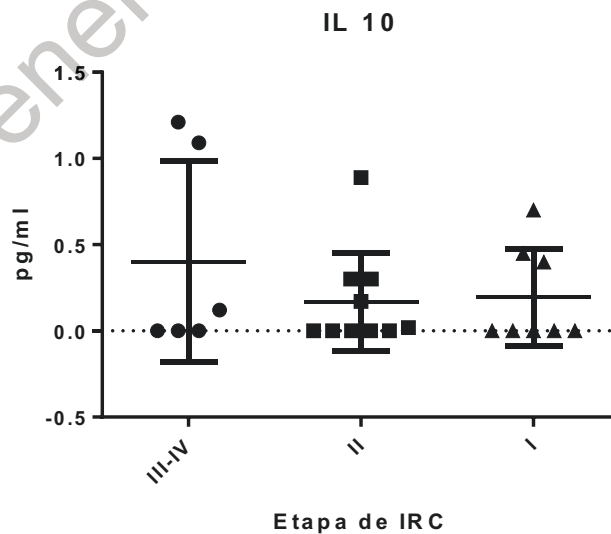


Figura 15. Diferencia entre la concentración de interleucina 10 y la Etapa de IRC. Prueba de rangos H de Kruskal-Wallis, no significativo ($p > 0.05$) ($n = 24$ pacientes.)

CONCLUSIONES

En conclusión, con el análisis epidemiológico que se realizó, cabe resaltar que la población de pacientes trasplantados en el estado, son en su mayoría menores de 30 años, lo cual concuerda con los registros nacionales donde han aumentado las defunciones por enfermedad renal en jóvenes en los últimos años. Siendo que la principal etiología es la enfermedad renal idiopática, a pesar de ser una población joven donde se esperaría encontrar que la enfermedad fuera secundaria a otra patología.

Casi dos terceras partes de las donaciones fueron de donadores vivos, lo que habla de que en nuestro estado hay que continuar fomentando la donación de órganos para que aumente la procuración de injertos,

Por otro lado, la terapia de sustitución renal que más utilizaron los pacientes previos al trasplante fue diálisis peritoneal, señalando que la opción terapéutica que reporta la literatura con mejor pronóstico es el trasplante prediálisis. Y mientras menor tiempo pase con terapia de la sustitución de la función renal, mejor será el resultado del trasplante,

Como áreas de oportunidad para continuar la línea de investigación, se encuentra realizar una medición de interleucinas con CBAs de alta sensibilidad, así como aumentar el número de pacientes, y hacer el seguimiento longitudinal para lograr comparar contra las mismas mediciones del paciente.

Por otro lado, con los datos encontrados en el presente proyecto, se sugiere la búsqueda intencionada de daño renal en pacientes jóvenes asintomáticos, así como el seguimiento de enfermedades que puedes desencadenar insuficiencia renal, como en el caso de la preeclampsia.

REFERENCIAS

Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), (2017). Estado Actual de Receptores, Donación y Trasplantes en México, 1er Trimestre 2017. Secretaría de Salud. 2019. México, recuperado el día 4 de septiembre de 2017 de: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/225997/1er Trimestre 2017.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/225997/1er_Trimestre_2017.pdf)

Chen, B., Kapturczak, M. H., Joseph, R., George, J. F., Campbell-Thompson, M., Wasserfall, C. H., Atkinson, M. A., Tisher, C. C., Flotte, T. R., Agarwal, A., Chen, S. (2007) Adeno-associated vector-mediated interleukin-10 prolongs allograft survival in a rat kidney transplantation model. *Am J Transplant.* May;7(5):1112-20

Chen, W.; Bai, J.; Huang, H.; Bi, L.; Kong, X.; Gao, Y.; Han, Y.; Xiao, L.; Shi, B. (2017). Low Proportion of Follicular Regulatory T Cell in Renal Transplant Patients with Chronic Antibody Mediated Rejection. *Scientific Reports* 7: 1322

Chung, Y. et al. (2011). Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions. *Nat Med* 17, 983–988

Cortés, L., Cueto, A. M., De Santillana, S. P., Guarneros, J. A., Martínez, H. R., & Torres, L. D. P. (2009). Prevención y tratamiento de la enfermedad Renal Crónica Temprana. *Cenetec*, 95.

Cortvrindt, C., Speeckaert, R., Moerman, A., Delanghe, J. R., & Speeckaert, M. M. (2017). The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases. *Pathology*, 49(3), 247-258.

Coto, E., Gómez, J., Suárez, B., (2015). Association between the IL17RA rs4819554 polymorphism and reduced renal filtration rate in the Spanish RENASTUR cohort. *Hum Immunol* ; 76: 75–8.

Crespo, M., Esforzado N. & Salinas., O. (2005). Resultados A Largo Plazo Del Trasplante Renal De Donante Vivo : Supervivencia De Injerto Y Receptor. *Arch. Esp. Urol.*, 6(58), 537–542.

CTS Collaborative Transplant Study.(2010) <http://ctstransplant.org>

Douglas S. K., Gregory A. N. (2004) Longitudinal Follow-Up And Outcomes Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization. *Arch Intern Med*;164:659-663.

EPIRCE, (2009) Estimación hecha con base en la prevalencia del estudio EPIRCE 2009 y etapificación de la NHANES (EU).

Franco-Marina F., Tirado-Gómez L. L., Venado-Estrada A., Moreno-López, A. Pacheco-Domínguez, R. L., Durán-Arenas, L., López-Cervantes. M. (2011). Una estimación indirecta de las desigualdades actuales y futuras en la frecuencia de la enfermedad renal crónica terminal en México. *Salud pública de México*, 53(S4)

Gaffen, S.L. (2009). Structure and Signalling in the IL-17 Receptor Family. *Nat Rev. Immunol* 9: 556-67

Garces, J.C., Giusti, S., Stantfeld, C., Bohorquez, H., Cohen, A., Loss, G. (2017). Antibody-Mediated Rejection: A Review. *Ochsner Journal* 17:45-55

García-Martínez, K., León Monzón, K., Carmenate Portilla, T.(2014) Modelación matemática del papel de la IL-2 en la dinámica de las células T: estudio de efecto de tratamientos moduladores de la IL-2. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba.*, 4(2).

Gómez, J., et al. (2013) Trasplante renal: Epidemiología y Características Clínicas en 5 años. *Rev Invest Med Sur Mex*, Oct-Dic ; 20(4). 214-216

González-Bedat M. C., Rosa-Diez G., Fernández Cean JM, Ordúñez P, Ferreiro A, Douthat W. Los registros nacionales de diálisis y trasplante renal en América Latina: cómo implementarlos y mejorarlos. *Rev Panam Salud Publica*. 2015; 38(3):254–60.

Gorostidi, M., Santamaría, R., Alcázar, R., Fernández-Fresnedo, G., Galcerán, J. M., Goicoechea, M., Ruilope, L. M. (2014). Documento de la sociedad española de

nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 34(3), 302–316. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464>

GPC-IMSS-335-19. Guía de Práctica Clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica

Hospital General de Occidente (HGO). (2017). México, en primer lugar en insuficiencia renal crónica. *Milenio*. http://www.milenio.com/region/insuficiencia_renal_cronica-mexico-diabetes_mellitus-rinones-por_su_salud-milenio_0_854914543.html

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. (INCMNSZ), (2015) Protocolo para el trasplante renal 2015. México.

ISSSTE (2017) Hasta 35 mil pesos por paciente es el costo total promedio mensual en terapias renales <https://www.gob.mx/issste/prensa/hasta-35-mil-pesos-por-paciente-es-el-costo-total-promedio-mensual-en-terapias-renales?idiom=es>

Jafari, A., Khatami, M., Dashti-Khavidaki, S., Lessan-Pazeshki, M., Abodollahi A. (2017). Plasma Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin as Marker for Prediction of 3 Month Graf Survival After Kidney Transplantation. *Organ Transplant Med*, 8 (1)

KDIGO, (2012) Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

Khan, F., Sar, A., Gonul, I., Benediktsson, H., Doulla, J., Yilmaz, S., Berka, N.. (2010) Graft inflammation and histologic indicators of kidney chronic allograft failure: Low-expressing interleukin- 10 genotypes cannot be ignored. *Transplantation* ;90(6):630–8.

Kim, Y.G., Kim, E. Y. (2012) Ihm CG, et al. Gene polymorphisms of interleukin- 17 and interleukin-17 receptor are associated with end-stage kidney disease. *Am J Nephrol*; 36: 472–7.

Lai Kwan Lam, Q., King Hung Ko, O., Zheng, B.J., Lu, L. (2008) Local BAFF gene silencing suppresses Th17-cell generation and ameliorates autoimmune arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*; 105: 14993–8.

Lal, G., Kulkarni, N., Nakayama, Y., Singh, A. K., Sethi, A., Burrell, B. E., Brinkman, C. C., Iwami, D., Zhang, T., Hehlgans, T., Bromberg, J. S.(2016). IL-10 from marginal zone precursor B cells controls the differentiation of Th17, Tfh and Tfr cells in transplantation tolerance. *Immunol Lett.*;170:52–63.

Lang, C. L., Wang, M. H., Hung, K. Y., Hsu, S. H., Chiang, C. K., Lu, K. C. (2014) Correlation of interleukin-17-producing effector memory T cells and CD4+CD25+Foxp3 regulatory T cells with the phosphate levels in chronic hemodialysis patients. *Scientific World Journal* 2014: 593170.

Lee S.K; Kim B.K; Jung H.Y; Cho J.H; Park S.H; Kim Y.L; Yoon Y.R; Chung B.H; Lee S.H; Kim C.D. (2017). Metabolomics Study for Identification of Potencial Biomarkers of Long-term Survival in Kidney Transplantation Recipients. *Transplantation Proceedings* 49. 1005-1011

Linterman, M. A. et al. (2011) Foxp3+ follicular regulatory T cells control the germinal center response. *Nat Med* 17, 975–982.

Lorenzo V. (2017) Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día*. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>

Maloy, K. J.(2008) The Interleukin-23 / Interleukin-17 axis in intestinal inflammation. *J Intern Med*; 263: 584–90.

Martín, P., & Errasti, P. (2006). Trasplante renal. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 29, 79–92. <https://doi.org/10.4321/S1137-66272006000400008>

Martínez-Maldonado. Et al. (2018) Factores de riesgo para la perdida de injerto del trasplante renal de donante fallecido en Veracruz, México. *Rev Mex Traspl*, 7(S1)

Méndez-Durán, A., Méndez-Bueno J. F., Tapia-Yáñez, T., Muñoz Montes, A., Aguilar-Sánchez, L. (2010). Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl*;31(1):7-11

Miranda P. D., et al. (2013) Distinct expression of interleukin 17, tumor necrosis factor α , transforming growth factor β , and forkhead box P3 in acute rejection after kidney transplantation. *Annals of Diagnostic Pathology*. 12(1), 75-79.

Netter F. (2011). *Fundamentos de Fisiología*. Ed. Elsevier. México

Ogura ,H., Murakami, M., Okuyama, Y.(2008) Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity*; 29: 628–36.

Organización Mundial de la Salud (2016). *Data Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT) data*, produced by the WHO-ONT collaboration. <http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/chart/>

Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2017). *Epidemic Of Chronic Kidney Disease In Agricultural Communities In Central America. Case Definitions, Methodological Basis, And Approaches For Public Health Surveillance*. file:///C:/Users/Rosa/Downloads/9789275119594-eng.pdf

Organización Panamericana de la Salud (PAHO por sus siglas en inglés), (2017). *Renal Failure and Chronic Kidney Disease (CKD) mortality visualization*. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9402&Itemid=41166&lang=es

PAHO. 2015. *La OPS/OMS y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología llaman a prevenir la enfermedad renal y a mejorar el acceso al tratamiento*. <http://www.paho.org>

Pascual, J., Alonso, Á., Burgos, D., Cruzado, J., & Serón, D. (2012). *Disfunción renal crónica en pacientes trasplantados renales*. *Revista Nefrología*, 32(2), 1–28.

Radilla- Ramos, D . et al.(2018) Sobrevida del injerto y pacientes con trasplante renal de donador vivo en un hospital de segundo nivel del IMSS: en pacientes seleccionados. Rev Mex Traspl, 7(S1)

Ramírez-Andrade, et al (2018) Eficacia y seguridad de las terapias de inducción en receptores de trasplante renal en el INCMNSZ. Rev Mex Traspl, 7(S1)

Ramos-Sánchez Rosa, et al.(2006) Evolución del trasplante renal según la modalidad de diálisis previa: hemodiálisis frente a diálisis peritoneal. Dial Traspl. 27(1):10-3

Rateb A., Osman M. A., Qarni B., Saad S., Lunney M., Wiebe N., Ye F., Johnson D. W. (2017). Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. International Society of Nephrology, Brussels, Belgium.

Riella L; Djamali A; Pascual J. (2017). Chronic Allograft Injury: Mechanisms and Potential Treatment Targets. Transplantation Reviews 31 1-9

Rivera-Luna, E. N., Cruz-Santiago, J., Meza-Jiménez, G., Bernáldez-Gómez, G., & Moreno-Ley, P. I. (2016). Manejo perioperatorio en el receptor de trasplante renal. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional «La Raza» IMSS. Revista Mexicana de Trasplantes• Vol, 5(1).

Sage, P. T. & Sharpe, A. H. (2015).T follicular regulatory cells in the regulation of B cell responses. Trends Immunol 36, 410–418

Sage, P. T. et al. (2016). Suppression by TFR cells leads to durable and selective inhibition of B cell effector function. Nat Immunol 17, 1436–1446 (2016).

Sage, P. T., Francisco, L. M., Carman, C. V. & Sharpe, A. H. (2013). The receptor PD-1 controls follicular regulatory T cells in the lymph nodes and blood. Nat Immunol 14, 152–161 (2013).

Shi ,J., Xu ,X., Luo F; Shi, Q.; He, X.; Xia, Y. (2017). Differences in Tfh Cell Response Between the Graft and Spleen With Chronic Allograft Nephropathy. Cell Transplantation 26: 95-102.

Shi, J., Luo, F., Shi, Q., Xu, X., He, X., & Xia, Y. (2015). Increased circulating follicular helper T cells with decreased programmed death-1 in chronic renal allograft rejection. BMC Nephrology, 16(1), 1–6.

Theisn, (2017). Primer Foro Global de Política Pública en

Toirac , A., Pascual, V. (2013). El riñón y el aparato excretor urinario en la embarazada. Consideraciones básicas. Medisan, 17(2), 357–383.

Torras, J., Sánchez, A., Cruzado, J.M. (2017), Evaluación del donante cadáver, preservación renal y donante a corazón parado. Nefrología al Día. <http://dev.nefro.elsevier.es/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-evaluacin-del-donante-cadver-preservacin-renal-donante-corazn-parado-145>

Torrez, J., Torrez, J., Espinoza, E., & Gutierrez, J. (2011). Sobrevida del injerto en pacientes con trasplante renal en un centro hospitalario. Gaceta Médica Boliviana, 34(2), 87–90.

UNAM, (2008) Unidad De Proyectos Especiales De La Facultad De Medicina De La Universidad Nacional Autónoma De México Y Colaboradores. (2008) Estudio de Insuficiencia Renal Crónica y Atención Mediante Tratamiento de Sustitución, Informe Final, “Situación Actual de la Insuficiencia Renal Crónica”. México.

UNAM, (2009) Unidad De Proyectos Especiales De La Facultad De Medicina De La Universidad Nacional Autónoma De México Y Colaboradores, (2009.) Estudio de Insuficiencia Renal Crónica y Atención Mediante Tratamiento de Sustitución, Informe Final, “Evaluación de las Redes de Atención Primaria para la Detección y Manejo de Pacientes en Riesgo y con Insuficiencia Renal Crónica”,

Vega G.A. (2012). Biomarcadores Moleculares: La Nueva Herramienta en la Biotecnología Médica y Ambiental. Entre Textos. Universidad Iberoamericana León.

Wollenberg, I. et al. (2011). Regulation of the germinal center reaction by Foxp3+ follicular regulatory T cells. J Immunol 187, 4553–4560

Worldkidneyday, (2017). CKD in Disadvantaged Populations. <http://www.worldkidneyday.org/faqs/chronic-kidney-disease/ckd-disadvantaged-populations/>

Yan, Q.; Jiang, H.; Wang, B.; Sui, W.; Zhou, H.; Zou, G. (2016). Expression and Significance of RANTES and MCP-1 in Renal Tissue With Renal Allograft Dysfunction. Transplantation Proceedings 48. 2034-2039

Zúñiga-Armendariz, V. (2002). El Rechazo Crónico (Rc) Del Trasplante Renal (Tr) Chronic Renal Allograft Rejection. Nefrología Mexicana, 23(1), 15–26.