



# Nefrología

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA pág. 151

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA pág. 159

## Puntos clave

El trasplante renal es el tratamiento sustitutivo de elección en el niño con insuficiencia renal terminal.

Los avances en la inmunosupresión han contribuido a la disminución de los episodios de rechazo agudo y a mejorar la supervivencia a corto y medio plazo de los niños con trasplante renal.

La nefropatía crónica del injerto o rechazo crónico es el mayor reto actual en el manejo de estos pacientes y la principal causa de pérdida tardía del injerto.

Los adolescentes representan un grupo de mayor riesgo de pérdida del injerto en gran medida debido al no cumplimiento del tratamiento, al que debe prestarse especial atención.

La infección en estos niños es causa importante de mortalidad y de ingresos hospitalarios; el pediatra puede contribuir a su prevención con la correcta aplicación de un amplio calendario vacunal.

La expectativa de vida y rehabilitación social a largo plazo en estos pacientes es esperanzadora, pero la necesidad de retrasplante en estos niños es alta en el momento actual.

## Trasplante renal

CARMEN GARCÍA-MESEGUER<sup>a</sup> Y JUAN BRAVO<sup>b</sup><sup>a</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Infantil La Paz, Madrid. España.<sup>b</sup>Pediatría en Atención Primaria. Centro de Salud Villa de Vallecas. Madrid. España.  
cgarcia.hulp@salud.madrid.org; jbrafei@hotmail.com

La insuficiencia renal terminal (IRT) es una grave enfermedad crónica e irreversible con diversas opciones terapéuticas; la supervivencia a corto y largo plazo en niños y adolescentes ha mejorado notablemente en los últimos 40 años, y el trasplante renal es el tratamiento que más favorablemente ha influido en su pronóstico<sup>1</sup>.

El trasplante es el tratamiento sustitutivo de elección en niños con IRT<sup>2,3</sup>; favorece su calidad de vida, su desarrollo fisiopsíquico y su integración social, y debe ofertarse lo antes posible. Es un tratamiento seguro y eficaz que se realiza actualmente en 7 centros pediátricos en España, con una media anual de 60-70 trasplantes.

## Selección del tipo de trasplante

Cuando la función renal es inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, procede iniciar conversaciones sobre la preparación para el trasplante, y la primera es valorar el tipo de donante. La información al respecto debe ser imparcial y objetiva, respetando y apoyando la decisión adoptada por el niño y su familia.

El retraso mental profundo y la enfermedad tumoral diseminada en el receptor son contraindicaciones absolutas de trasplante en niños, según nuestro criterio. Hay diversas situaciones que con el tiempo han pasado de ser contraindicaciones absolutas a relativas, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o la incompatibilidad ABO, que actualmente son susceptibles de trasplante en determinadas condiciones<sup>4-6</sup>.

## Donante vivo

El trasplante de donante vivo tiene claras ventajas comparado con el de cadáver (tabla 1), con riesgo mínimo a corto y largo plazo<sup>7</sup> para el donante (mortalidad del 0,03-0,006%). Actualmente la nefrectomía por laparoscopia es una intervención menos agresiva para el donante, lo que favorece el trasplante de donante vivo.

Su frecuencia es variable<sup>7</sup>, con un alto porcentaje en los países nórdicos (80%) y en Estados Unidos (57%) y escaso en España (en nuestro centro, el 26%). Esta opción debe ofertarse siempre, salvo si existe riesgo de pérdida del injerto por recidiva de la enfermedad renal primaria, pero a veces no es posible: la donación implica un amplio estudio fisiopsíquico del donante, una voluntad altruista y voluntaria de donación, un consentimiento judicial, la confirmación del comité de ética y la compatibilidad inmunológica (*cross-match* negativo) y del grupo sanguíneo entre donante y receptor.

**Tabla 1.** Ventajas del donante vivo en niños

Donante sano

Buena masa renal

Menor tiempo de isquemia

Buena compatibilidad inmunológica

Permite planificar el mejor momento para el trasplante

Facilita el trasplante sin diálisis previa

Mejor supervivencia del injerto

Favorece la lista de espera del trasplante de donante cadáver

## Donante cadáver

El pronóstico actual es excelente. La diferencia en la supervivencia del injerto entre donante vivo y cadáver a corto plazo ha disminuido gracias a los progresos en el tratamiento y a la mejor selección del donante. La supervivencia del injerto es inferior con donantes de edades extremas. Los donantes de menor edad se asocian con pérdidas tempranas del injerto y peor supervivencia a largo plazo, sobre todo si se implantan en niños de corta edad; en nuestro protocolo se aceptan donantes de entre 3 y 50 años, pero en otros no se aceptan donantes menores de 10 años. Según datos de la NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study), en pacientes pediátricos el donante menor de 10 años descendió de 35% en 1988 a 10% en 1999, y los donantes menores de 2 años se han reducido al 0,9%<sup>8</sup>.

Los riñones de donante pediátrico de entre 11 y 17 años son los de mejor supervivencia del injerto, del 73% a los 5 años<sup>3</sup> (en donantes de entre 1 y 5 años es del 66%).

El empleo de donantes adultos en niños, sobre todo si éstos son muy pequeños, con excelentes resultados, implica un cuidadoso manejo en el aporte de fluidos, que debe iniciarse antes del implante del órgano y que algunos autores proponen mantener incluso durante los primeros meses.

## Trasplante anticipado

Es el trasplante como primer tratamiento sustitutivo, sin diálisis previa. Este trasplante es frecuente en los países escandinavos, con el 35-40%. En Inglaterra fue del 20% en el año 2000<sup>7</sup>; según la NAPRTCS, fue llevado a cabo en el 24% de los trasplantes, y en nuestro hospital se realizó en el 23% de los niños, con un porcentaje superior en trasplantes de donante vivo frente a los de cadáver.

La diálisis previa (hemodiálisis o diálisis peritoneal) es inevitable en la IRT de aparición inesperada, en la sobrecarga hemodinámica, en la hipercaliemia, si precisa nefrectomía previa, ante la falta de donante y siempre que el estudio previo al trasplante no se haya completado; de ahí la importancia de preparar el receptor en el momento apropiado.

## Preparación del receptor

La indicación de trasplante se establece con filtrado glomerular  $\leq 10 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ , pero antes de la inclusión en el programa de trasplante se precisa una extensa valoración del ni-

ño, para minimizar los riesgos y garantizar la seguridad del proceso.

## Edad del receptor

El límite de edad depende de la experiencia del centro. Los receptores de menor edad tienen peor supervivencia del injerto, mayor riesgo de trombosis, complicaciones técnicas e incidencia de rechazo, pero la supervivencia del injerto a largo plazo es excelente<sup>3</sup> con donante vivo adulto en este grupo. Los adolescentes son otro grupo de riesgo, con peor pronóstico, mayor riesgo de pérdida del injerto, más rechazo agudo tardío y peor respuesta al tratamiento; las causas no están bien definidas, pero el incumplimiento de la medicación desempeña un importante papel<sup>9-11</sup>. El 13% de la pérdida tardía del injerto en este grupo se atribuyó a esta causa, y fue 4 veces superior al porcentaje descrito en adultos.

## Evaluación y preparación urológica pretrasplante

Antes del trasplante hay que valorar si la vejiga o el tracto urinario precisan algún tratamiento específico y la necesidad de nefrectomía de los riñones nativos.

La uropatía obstructiva representa la primera causa de IRT en niños y, si no se trata adecuadamente, puede lesionar al injerto. Si precisa corrección quirúrgica es preferible llevarla a cabo antes del trasplante<sup>12</sup> y que la realice el equipo quirúrgico que va a efectuar el mismo. La nefrectomía de los riñones nativos debe considerarse si existe poliuria grave (puede interferir en el manejo hidroelectrolítico del post-trasplante), en casos con proteinuria masiva, riesgo de malignidad, pielonefritis de repetición e hipertensión arterial (HTA) grave.

## Evaluación de la enfermedad renal primaria.

### Riesgo de recidiva

La recidiva de la enfermedad renal previa aumenta la morbilidad del trasplante y es un problema creciente, al mejorar las pérdidas del injerto por otras causas como el rechazo agudo. Es causa importante de pérdida del injerto: en la serie estadounidense el 6,6% de los primeros injertos se pierden por esta razón, cifra que llega al 9% en sucesivos trasplantes<sup>13</sup>.

La glomerulosclerosis segmentaria y focal representa el problema fundamental por su alta prevalencia como causa de IRT en niños. El riesgo de recidiva se sitúa entre el 30 y el 50%, con pérdida del injerto en similar proporción, y el pronóstico es peor en adolescentes<sup>14</sup>. La recidiva clínica se basa en la aparición de proteinuria con o sin patrón bioquímico de síndrome nefrótico (la biopsia inicial puede ser normal); suele ser muy precoz, incluso el primer día, y es

## Lectura rápida



### Introducción

El trasplante renal representa la mejor opción terapéutica para el niño con insuficiencia renal terminal y puede ofertarse como primer tratamiento sustitutivo sin necesidad de diálisis previa en algunos casos.

### Selección del tipo de trasplante

La posibilidad de un donante vivo emparentado (padre o madre) supone múltiples ventajas para el receptor y el riesgo para el donante es mínimo; la supervivencia a largo plazo con este tipo de donantes es superior en todas las series.

La selección del donante cadáver es importante en la supervivencia del injerto; factores como la edad, la causa de la muerte y el tiempo de isquemia influyen en la evolución posterior. Los donantes muy pequeños no deben utilizarse en niños.



## Lectura rápida



### Preparación del receptor: riesgo de recidiva

La etiología de la enfermedad renal primaria es un factor pronóstico del injerto, y la recidiva es causa de pérdida del injerto en el 5-7% de los trasplantes. La glomerulosclerosis segmentaria y focal es la enfermedad más importante en este grupo de enfermedades en el niño con posibilidad de recurrencia.

### Cirugía del trasplante

El correcto manejo de líquidos durante la cirugía del trasplante y en el postoperatorio inmediato es importante en la prevención de la necrosis tubular aguda y el riesgo de trombosis del injerto.

un factor pronóstico negativo en la evolución. No supone una contraindicación para el trasplante, pero el donante vivo es discutible y nos parece contraindicado, excepto en las formas familiares o genéticas con recidiva poco probable. La nefrectomía previa no influye en la evolución pero disminuye el riesgo de hipercoagulabilidad, la persistencia de HTA y mejora el estado de malnutrición.

El tratamiento de la recurrencia es controvertido: esteroides, ciclofosfamida e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA) han sido ampliamente utilizados, y la plasmaférésis y la ciclosporina (CyA)<sup>15,16</sup> son los más citados en la bibliografía. La recidiva en injertos previos se considera un factor de riesgo para el retrasplante, con un porcentaje de recurrencia del 80 al 100%.

La recurrencia de *hiperoxaluria primaria* es muy alta (90%) en el trasplante renal aislado, por lo que son de elección el trasplante combinado hepatorrenal o hepático aislado anticipado, con buenos resultados<sup>17,18</sup>.

El *síndrome hemolítico-urémico* (SHU)<sup>19</sup> supone el 2,5-4,5% de los casos de IRT en el niño, y la recurrencia es muy variable. La recidiva es de hasta el 20% en el SHU "atípico" y supone la pérdida del injerto, y es casi inexistente en el "SHU-diarrea"<sup>20</sup>. Es necesario estudiar el factor H y su función en estos niños antes del trasplante<sup>19</sup>.

### Evaluación del riesgo inmunológico: paciente hiperinmunitizado

Se trata de pacientes con un porcentaje elevado de anticuerpos citotóxicos preformados frente al panel de antígenos HLA, adquiridos tras trasfusiones, embarazos o trasplantes previos. Supone un grave problema que dificulta la posibilidad de trasplante, prolonga la estancia en diálisis y empeora el pronóstico del injerto. La tasa de anticuerpos se mide al inicio, y de forma periódica cada 3 meses, para identificar el riesgo inmunológico del paciente que va a ser transplantado, darle prioridad en la lista de espera e individualizar el tratamiento inmunosupresor, que debe ser más agresivo y requiere un potente acondicionamiento inmunosupresor previo y posterior al trasplante.

### Evaluación de la patología concomitante. Otras enfermedades asociadas

La existencia de otras patologías no es infrecuente y debe ser cuidadosamente evaluada, pero pocas veces será contraindicación para el trasplante, pues la posibilidad de trasplante múltiple, simultáneo o consecutivo ha ampliado las expectativas de tratamiento en patologías multiorgánicas que antes se excluían para el trasplante.

### Evaluación del calendario vacunal y situación serológica

Un requisito esencial para la inclusión en la lista de espera de trasplante es completar el calendario vacunal establecido<sup>21-23</sup>: las vacunas propias del niño sano, añadiendo las de la varicela, el neumococo, la hepatitis A y la gripe. Además debe conocerse el estado de inmunidad, tanto del donante como del receptor, frente a determinados patógenos (fundamentalmente virus) implicados en las complicaciones postrasplante. El riesgo aumenta en los casos de receptor negativo frente a donante positivo para un virus determinado. La prueba de Mantoux se realiza siempre antes de su inclusión en la lista de espera.

## Cirugía del trasplante

El injerto se coloca de forma habitual en la fossa ilíaca y mediante abordaje extraperitoneal se accede a los vasos ilíacos. Las anastomosis vasculares se realizan en posición terminolateral en el paquete ilíaco o en la aorta y la cava, según el tamaño del receptor. Durante la cirugía del trasplante hay que mantener una situación de hipervolemia y adecuada presión arterial para conseguir una buena perfusión del injerto y evitar el riesgo de trombosis.

### Postoperatorio inmediato

Es excepcional que el niño que acaba de recibir un injerto renal precise asistencia respiratoria u otras medidas de soporte vital. La valoración de la función del injerto, el control electrolítico, el mantenimiento de un equilibrio hemodinámico estable y el tratamiento del dolor son los aspectos claves en estos momentos<sup>24</sup>. La oliguria o anuria inicial requieren un diagnóstico y tratamiento inmediatos (tabla 2).

**Tabla 2.** Causas de oligoanuria o anuria en el postoperatorio

|  |
|--|
| Obstrucción de sondas                                  |
| Inadecuado aporte de líquidos                          |
| Trombosis del injerto arterial o venosa                |
| Rechazo hiperagudo o humorral                          |
| Necrosis tubular aguda (la causa más frecuente)        |
| Toxicidad de los fármacos (microangiopatía trombótica) |
| Otras  |

## Inmunosupresión

El objetivo de la inmunosupresión es evitar el rechazo del injerto, y constituye un factor esencial en la evolución del injerto y del paciente. En general se emplea una inmunosupresión potente, y es frecuente el tratamiento con inducción inicial y terapia múltiple como mantenimiento que incluye: un anticalcineurí-nico (tacrolimus o CyA), un antimetabolito (micofenolato mofetilo o, en menor proporción, actualmente azatioprina) y esteroides. Hay pocos estudios que defiendan la monoterapia en niños, y existe una fuerte tendencia a minimizar en lo posible el empleo de esteroides.

### Tratamiento de inducción

Permite una protección inicial potente frente al rechazo agudo, impidiendo la activación de los linfocitos T, hasta alcanzar valores adecuados de inmunosupresión de mantenimiento (tabla 3), y retraza la utilización de fármacos con riesgo de nefrotoxicidad, como los anticalcineurínicos<sup>25</sup>. Al aumentar la inmunosupresión, implica un mayor riesgo de desarrollo de tumores y/o infección.

### Tratamiento de mantenimiento

#### Esteroides

A pesar de su toxicidad y de sus efectos secundarios, los esteroides siguen utilizándose. Se intentan diversas estrategias para minimizar dichos efectos: esteroides con menos efectos secundarios, como el deflazacort; disminución de las dosis diarias; esteroides en días alternos; retirada de los mismos de forma precoz o tardía, y, recientemente, protocolos inmunosupresores sin esteroides<sup>26</sup>.

#### Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)

La CyA y el tacrolimus (Tc) son diferentes en su composición y estructura química pero coinciden en su mecanismo inmunosupresor (interfieren en la producción y liberación de IL-2) y comparten el principal efecto secundario a corto y largo plazo, que es su nefrotoxicidad<sup>27</sup>. En los escasos estudios comparativos en niños se confirma la menor incidencia de episodios de rechazo agudo en el grupo de Tc y tendencia a mejor función renal<sup>28,29</sup> en los pacientes con Tc frente a CyA (filtrado glomerular al primer año de 89,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> frente a 78,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Ciertas diferencias en sus efectos secundarios influyen en su elección: la nefrotoxicidad aguda y crónica, la aparición de hipercaliemia, hipomagnesemia y posibilidad de microangiopatía

trombótica son similares. La alopecia, la hiper-glucemia y las alteraciones neurológicas y gastrointestinales se han descrito con mayor frecuencia con el Tc, mientras que la hipertensión y la hiperlipemia son más frecuentes con la CyA, y las alteraciones estéticas (hipertrofia gingival e hipertricosis) sólo son atribuibles a la CyA.

Ambos tienen metabolización hepática, por lo que numerosos fármacos interfieren en la misma, bien como inductores enzimáticos, con disminución de sus valores en sangre, con el consiguiente riesgo de rechazo agudo (rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), o bloqueando dicho sistema, con aumento de sus valores y riesgo de efectos adversos y/o nefrotoxicidad (macrólidos, azoles, verapamil, diltiazem). La CyA y el Tc no pueden usarse simultáneamente pero, en el caso de efectos indeseables con alguno de ellos, pueden sustituirse uno por otro.

#### Fármacos antimetabolitos (azatioprina y ácido micofenólico)

*Azatioprina.* Se utilizó desde el inicio del trasplante y actualmente su uso ha decaído. La dosis se ajusta en razón de su tolerancia y/o sus efectos secundarios. La complicación más frecuente es la mielosupresión, y se ha descrito hepatotoxicidad. No tiene acción sobre el rechazo agudo establecido.

*Micofenolato mofetilo (MMF).* Se trata de un éster del ácido micofenólico, que es el principio activo. Su empleo se ha generalizado en niños, en sustitución de la azatioprina. La dosis se modifica según los efectos secundarios, y es posible la monitorización de los valores en sangre. Los principales efectos secundarios son gastrointestinales y alteraciones hematológicas,

Tabla 3. Fármacos utilizados como tratamiento de inducción

Anticuerpos monoclonales anti-CD3 (OKT3)

Anticuerpos policlonales

Globulina antitimocítica de conejo (Timoglobulina®; ATG-Fresenius S)

Globulina antitimocítica de caballo (ATGAM®)

Anticuerpos monoclonales antirreceptor IL2

Basiliximab (anticuerpo químérico humano/ratón)

Daclizumab (anticuerpo humanizado)

## Lectura rápida



### Inmunosupresión

La inmunosupresión es pieza clave en el pronóstico del injerto, y los nuevos inmunosupresores han conseguido disminuir la incidencia de rechazo agudo.

A pesar de los avances en la inmunosupresión, las pérdidas tardías del injerto no han disminuido en la misma medida que las precoces, y la nefropatía crónica del injerto es uno de los principales problemas del trasplante en la actualidad.



## Lectura rápida



### Complicaciones

La hipertensión arterial es la complicación más frecuente del paciente trasplantado, y la etiología suele ser multifactorial.

El síndrome linfoproliferativo postrasplante es una complicación grave de la inmunosupresión, de difícil tratamiento y relacionada con la infección por virus de Epstein-Barr; es más frecuente en los receptores seronegativos que reciben un donante seropositivo.

La infección es causa importante de morbilidad postrasplante en niños, y en su abordaje hay que tener en cuenta, junto con los síntomas, la inmunosupresión previa utilizada y el tiempo transcurrido desde el trasplante.

que suelen desaparecer al disminuir la dosis o fraccionando su administración en más dosis. Es útil como terapia de mantenimiento, en el tratamiento de rechazo agudo, en la preventión de la nefropatía crónica del injerto y si existe toxicidad por anticalcineurínicos y quiere disminuirse su dosis.

**Micofenolato sódico.** Se dispone de menos experiencia en niños. Su principio activo es el ácido micofenólico, recubierto de una cubierta entérica que mejora los efectos adversos gastrointestinales; es una alternativa al MMF.

### Inhibidores de la proteína target of rapamycin (TOR) (*sirolimus, everolimus*)

**Sirolimus (rapamicina).** Se trata de un macrólido, similar en su estructura al Tc pero con diferente mecanismo de acción, aprobado para la prevención del rechazo agudo y de uso creciente en pediatría pero con escasa experiencia. Inhibe la proliferación celular inducida por la IL-2, al unirse a la proteína TOR implicada en la progresión del ciclo celular. No es nefrotóxico pero potencia la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos, por lo que debe asociarse a dosis reducidas de los mismos. La dosis en niños no está bien establecida. Los efectos adversos más frecuentes son hiperlipemia y trombocitopenia. Su uso, como terapia de conversión, en el tratamiento de la nefropatía crónica del injerto (NCI) va en aumento. Su capacidad antiproliferativa y el menor riesgo de aparición de tumor en los estudios iniciales con dicho fármaco han favorecido su empleo en pacientes con sarcoma de Kaposi y síndrome linfoproliferativo postrasplante.

**Everolimus.** Es similar al sirolimus pero presenta un diferente perfil farmacocinético, con vida media más corta y mejor biodisponibilidad; comparte las ventajas e inconvenientes del sirolimus y es una alternativa a dicho tratamiento.

69,9% en donante cadáver en una cohorte de 1987-1989, al 27,7 y el 31,5%, respectivamente, en 1999-2001.

La sintomatología clásica (oliguria, HTA, dolor en el injerto, fiebre y alteración de la función renal) es hoy excepcional, y debe sospecharse ante toda disfunción renal. El diagnóstico definitivo de rechazo agudo es la biopsia renal. La clasificación más aceptada y usada en el momento actual es la de Banff 97. Se habla de rechazo agudo tardío si ocurre después del primer año postrasplante; es más frecuente en adolescentes, tiene peor pronóstico y debe hacer sospechar un mal cumplimiento de la medicación. Actualmente el rechazo agudo humorado por anticuerpos y el rechazo agudo subclínico sin expresión clínica son problemas emergentes de difícil solución<sup>32</sup>.

El tratamiento se basa en aumentar la inmunosupresión con esteroides intravenosos a dosis altas durante 3-5 días. En los casos resistentes a los corticoides hay que valorar otras terapéuticas: anticuerpos antilinfocito-T, policlonales (de caballo o de conejo) o monoclonales (OKT3), conversión a Tc, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis aislada o con inmunoglobulinas o inmunoabsorción y/o rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20).

### Nefropatía crónica del injerto (NCI)

Se define como un deterioro lento y progresivo de la función renal que no puede atribuirse a otra causa. Se asocia con frecuencia a HTA y/o proteinuria. No se conoce su patogenia, pero existen factores inmunológicos y no inmunológicos implicados en su desarrollo. Actualmente es la principal causa de pérdida del injerto renal (41% de las pérdidas en niños trasplantados en 1997-1998). El principal riesgo de desarrollar NCI es el rechazo agudo<sup>33</sup>, y es mayor en el rechazo agudo tardío. El tratamiento va dirigido a disminuir factores de riesgo y evitar la toxicidad de los anticalcineurínicos con el uso de nuevos inmunosupresores como sirolimus y everolimus.

## Complicaciones

Son numerosas<sup>30</sup>, y sólo nos referiremos a las que suponen un mayor impacto en la supervivencia del paciente y del injerto.

### Inmunológicas: rechazo agudo y nefropatía crónica del injerto

#### Rechazo agudo

Su incidencia ha disminuido con los nuevos inmunosupresores<sup>31</sup>; la probabilidad de un primer episodio de rechazo agudo descendió del 56,8% en receptores de donante vivo y el

### Complicaciones cardiovasculares

En niños con IRT la muerte por esta causa es 1.000 veces superior a la de la población general<sup>34</sup>, y es superior en los niños en diálisis frente a los que están trasplantados. La causa cardiovascular supuso el 15% de todas las muertes en los pacientes con trasplante renal de la NAPRTCS.

La HTA es la complicación más frecuente; su prevalencia, según datos de la NAPRTCS, fue del 65 y del 52% en el trasplante de donante cadáver y de vivo, respectivamente, a los 5 años postrasplante<sup>35</sup>. La etiología es múltiple, y a veces coexisten varias causas (tabla 4), por lo

que es difícil reconocer cuál de ellas desempeña el papel fundamental en su desarrollo y mantenimiento. La causa más frecuente de HTA postrasplante es la NCI, seguida de la estenosis de la arteria renal (EAR) en el 6-20% de los casos. La HTA postrasplante suele ser moderada, excepto en la EAR, que a veces se inicia como una encefalopatía hipertensiva. El tratamiento farmacológico debe ser individualizado, ajustado a la función renal del paciente y complementarse con medidas no farmacológicas, de modificación del estilo de vida.

#### Síndrome linfoproliferativo postrasplante

Es una grave complicación del trasplante, más frecuente en niños que en adultos (4 veces superior), relacionada con el virus de Epstein Barr (EB)<sup>36</sup> y con la inmunosupresión utilizada. Se trata de una neoplasia oportunista, con proliferación anómala de células linfoides, que abarca desde la hiperplasia policlonal hasta el linfoma. Es más frecuente en los trasplantes intestinal, cardíaco y hepático, y menor en el trasplante renal, en que se sitúa alrededor del 2%. Es la neoplasia más frecuente en los receptores de trasplante pediátrico, y supone el 52% de todos los procesos cancerosos en este grupo<sup>37</sup>.

El principal factor de riesgo en su desarrollo es el estado EB seronegativo previo al trasplante (riesgo relativo en el primer año 20 veces superior en seronegativos frente a seropositivos) y la potencia de la inmunosupresión empleada. La clínica es muy variable y puede ser la de una mononucleosis, pero una fiebre de causa no aclarada, una alteración inespecífica del estado general o una diarrea con pérdida de peso deben hacer sospechar esta enfermedad<sup>38</sup>, cuyo diagnóstico es anatómopatológico. La afectación extranodal ocurre hasta en el 70% de los pacientes. El sistema nervioso central y el tracto digestivo se afectan en el 25% de los casos y el injerto en la tercera parte de los casos,

manifestándose como una disfunción renal que puede ser confundida con rechazo agudo o NCI.

El diagnóstico requiere un alto grado de sospecha clínica y la exploración minuciosa del paciente. Las pruebas bioquímicas son de ayuda y las pruebas de imagen (radiografía de tórax, ecografía abdominal o tomografía computarizada toracoabdominal) son necesarias. El diagnóstico es anatómopatológico, requiere experiencia, técnicas complementarias complejas y buscar la evidencia del virus, y confirma la enfermedad, permite su clasificación y adecuar el tratamiento. El tratamiento no está bien establecido. Primero se procede a la retirada o descenso de inmunosupresores y a la utilización de antivirales (ganciclovir); si estas medidas no son suficientes, hay que recurrir al tratamiento antitumoral: radioterapia o cirugía en las formas localizadas, o quimioterapia. El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20 que se expresa en la mayoría de estos tumores y se ha utilizado con buenos resultados.

#### Infección

Es una causa importante de morbimortalidad postrasplante en niños. A pesar de las medidas profilácticas, su frecuencia no ha disminuido<sup>39</sup>. En su manejo hay que considerar que los signos clínicos pueden ser escasos, los agentes etiológicos que hay que plantearse son más numerosos que en el paciente normal, no es raro encontrar infecciones simultáneas, es importante la inmunosupresión utilizada y es imprescindible el conocimiento de los fármacos que deben utilizarse y sus posibles interacciones con los inmunosupresores.

El tratamiento de la infección en los pacientes transplantados puede abordarse de diferentes modos: profiláctico, terapéutico, anticipado y empírico. Las infecciones oportunistas y fúngicas son las de mayor riesgo y se presentan en el periodo entre el segundo y el sexto mes. Las infecciones víricas son frecuentes (sobre todo las del grupo herpes), y en el niño transplantado se relacionan con riesgo para el injerto y el paciente, por lo que es imprescindible su detección y tratamiento precoz, que en algunos casos se inicia de forma "anticipada"<sup>40</sup> cuando aparece la infección y antes del desarrollo de enfermedad. Otros virus, como el poliomavirus, tienen gran importancia en los pacientes con trasplante por su asociación con la nefropatía por poliomavirus, causa de disfunción grave del injerto con pérdida del mismo hasta en el 45% de los pacientes afectados<sup>41,42</sup>.

#### Complicaciones quirúrgicas

Las complicaciones quirúrgicas son diversas, su etiología depende del momento evolutivo y

Tabla 4. Causas de hipertensión arterial persistente en el niño trasplantado

|   |
|---|
| Nefropatía crónica del injerto                            |
| Estenosis de la arteria renal del injerto                 |
| Glomerulopatía de novo en el injerto                      |
| Recurrencia de la enfermedad renal primaria               |
| Riñones nativos   |
| Medicación concomitante (esteroides, anticalcineurínicos) |
| Otras   |

## Lectura rápida



### Evolución

La supervivencia del injerto renal al año en niños es excelente, superponible a la de otros receptores de diferente edad; en el injerto de donante cadáver ha mejorado del 81% en 1992 al 94% en 2001, y del 90 al 96% en los receptores de donante vivo.

Los estudios a largo plazo corresponden a series de centros individuales y muestran una supervivencia del primer injerto a los 10 años que varía entre el 40 y el 56%, y a los 20 años es de entre el 20 y el 35%.



## Bibliografía recomendada

Doyle AM, Lechner RI, Turka LA. Organ transplantation: halfway through the first century. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2965-71.

Un bonito artículo que repasa la reciente historia del trasplante desde su inicio como un sueño inalcanzable, ya presente en las antiguas mitologías, hasta la actualidad, y da a conocer los avances científicos más importantes en su desarrollo, los autores de los mismos y los futuros retos que todavía quedan por resolver.

Fine RN, Deirdre AK, Weber SA. Pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Clin N Am.* 2003;50:1233-630.

Puesta al día sobre el trasplante de órgano sólido en niños, con referencia a aspectos inmunológicos, tratamiento inmunosupresor, complicaciones diversas y aproximación a problemas poco abordados en pediatría, como adaptación psicosocial, desarrollo sexual o embarazo en estos pacientes.

Nevens TE. Non-compliance and its management in teenagers. *Pediatr Transplantation.* 2002;6:475-9.

El autor analiza el complejo problema del no cumplimiento terapéutico, sobre todo en el adolescente, define el problema, alerta sobre las consecuencias del mismo en la evolución del injerto y aporta aspectos prácticos para su detección y tratamiento.

Tabla 5. Supervivencia a largo plazo del paciente/injerto en diversas series pediátricas

| Autor (n.º niños)                        | 10 años    | 15 años | 20 años | 25 años |
|--|------------|---------|---------|---------|
| Lombaerts <sup>45</sup> (91 niños)       | 87/56%     |         |         |         |
| Bartosh <sup>46</sup> (174 niños)        |            | 80%     | 77/22%  |         |
| Offner <sup>47</sup> (150 niños)         |            |         |         | 81/31%  |
| García Meseguer <sup>48</sup> (77 niños) | 87,5/51,6% | 83/42%  |         |         |

conllevan riesgo de morbilidad tanto en el receptor como en la supervivencia del injerto; la trombosis es la complicación vascular de mayor gravedad y supone la causa del 12% de pérdida del injerto<sup>8</sup>.

### Retrasplante

La tasa de retrasplante es alta, del 16,8% en la serie de la NAPRTCS en datos de 1987-1999 (en nuestra serie es el 17,9%). Es una complicación a la que los niños trasplantados tendrán que enfrentarse a lo largo de su vida.

## Crecimiento

Conseguir una talla adulta normal es uno de los objetivos prioritarios en niños con IRT, aunque no siempre es alcanzado y ello influye notablemente en su capacidad de rehabilitación social<sup>43</sup>.

Los factores que intervienen en la talla definitiva alcanzada son múltiples: la enfermedad causal, la edad en que se inicia la insuficiencia renal y/o se realiza el trasplante, la nutrición, etc. La función del injerto y el tratamiento concomitante con esteroides, su cantidad y su forma de administración son también muy importantes (el paso a dosis alternas tiene un efecto beneficioso sobre el crecimiento). La pubertad es tardía y más corta en los niños trasplantados, y ello influye en la talla final. La edad en el momento del trasplante, el retraso de talla previo al mismo y la edad de comienzo de la pubertad, junto con el filtrado glomerular conseguido, son factores predictivos del crecimiento<sup>44</sup>.

## Evolución a corto y largo plazo

El trasplante es actualmente un procedimiento medicoquirúrgico seguro y eficaz. La supervivencia a los 4 años es del 96% en la serie estadounidense de niños trasplantados a partir de 1995, y las principales causas de muerte<sup>8</sup> son la

infección (34%), los problemas cardiopulmonares (15%) y la malignidad (12%).

La supervivencia del injerto al año es excelente, similar a otros receptores de diferente edad, con mejoría progresiva. El trasplante de donante cadáver ha mejorado del 81% en 1992 al 94% en 2001, y del 90 al 96% en los receptores de donante vivo, según datos de la SRTR<sup>3</sup>. Los resultados a largo plazo son difíciles de obtener, pero los datos de la bibliografía (tabla 5) son esperanzadores y la rehabilitación social de los niños trasplantados es buena cuando llegan a la edad adulta.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. ● Mc Donald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2004;350:2654-62.
2. Luque de Pablos A, Fernández Escribano A, Morales San José MD. Trasplante renal. En: García Nieto V, Santos F, editores. Nefrología pediátrica. Madrid: Grupo Aula Médica; 2000. p. 341-54.
3. ●● Magee JC, Bucuvalas JC, Farmer DG, Harmon WE, Hulbert-Shearon TE, Mendeloff EN. Pediatric transplantation. *Am J Transplantation.* 2004;4 Suppl 9:54-71.
4. Davis ID, Bunchman TE, Grimm PC, Benfield MR, Briscoe DM, Harmon WE, et al. Pediatric renal transplantation: indications and special considerations. *Pediatr Transplantation.* 1998;2:117-29.
5. El Sayegh S, Keller MJ, Huprikar S, Murphy B. Solid organ transplantation in HIV-infected recipients. *Pediatr Transplantation.* 2004;8:214-21.
6. Shishido S, Hasegawa A. Current status of ABO-incompatible kidney transplantation in children. *Pediatr Transplantation.* 2005;9:148-54.
7. ● Webb NJA, Johnson R, Postlethwaite RJ. Renal transplantation. *Arch Dis Child.* 2003;88:844-7.
8. ●● Benfield MR, Mc Donald RA, Bartosh S, Ho PL, Harmon W. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplantation.* 2003;7:321-35.
9. Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke JJ, De Gestel S. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplantation.* 2005;9:381-90.
10. Rianthavorn P, Ettenger RB. Medication non-adherence in the adolescent renal transplant recipient: A clinician's viewpoint. *Pediatr Transplantation.* 2005;9:398-407.



11. Smith JM, Ho PL, McDonald RA. Renal transplant outcomes in adolescents: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplantation*. 2002;6:493-9.
12. López Pereira P, Jaureguizar E, Martínez Urrutia MJ, García Meseguer C, Navarro M. Does treatment of bladder dysfunction prior to renal transplant improve outcome in patients with posterior urethral valves? *Pediatr Transplantation*. 2000;4:118-22.
13. Seikaly MG. Recurrence of primary disease in children after renal transplantation: an evidence-based update. *Pediatr Transplantation*. 2004;8:113-9.
14. Baum MA, Ho M, Stablein DM, Alexander SR. Outcome of renal transplantation in adolescents with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Transplantation*. 2002;6:488-92.
15. Salomon R, Gagnadoux MF, Niaudet P. Intravenous cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children. *Transplantation*. 2003;75:810-4.
16. Pradhan M, Petro J, Palmer J, Meyers K, Baluarte HJ. Early use of plasmapheresis for recurrent post-transplant FSGS. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:934-8.
17. Gagnadoux MF, Lacaille F, Niaudet P, Revillon Y, Jouvet P, Jan D, et al. Long term results of liver-kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:946-50.
18. Shapiro R, Weismann I, Mandel H, Eisenstein B, Ben-Ari Z, Bar-Nathan N, et al. Primary hyperoxaluria type 1: improved outcome with timely liver transplantation: a single-center report of 36 children. *Transplantation*. 2001;72:428-32.
19. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1035-50.
20. Loirat CH, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:1095-101.
21. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2005. *An Pediatr*. 2005;62:158-60.
22. Iglesias Berenguer J, López Espinosa J, Campis Martí M, Ortega López J, Moraga Llop F. Vacunaciones y trasplante de órgano sólido: revisión y recomendaciones. *An Pediatr*. 2003;58:364-75.
23. Stark K, Günther M, Schönfeld C, Tullius SG, Bienzle U. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet*. 2002;359:957-65.
24. García García S, García Meseguer C. Trasplante renal. Tratamiento postoperatorio inmediato. Complicaciones. En: Ruza F, editor. Tratado de cuidados intensivos pediátricos. Vol. II. 3.<sup>a</sup> ed. Madrid: Norma Capitel; 2003. p. 2155-60.
25. Di Filippo S. Anti-IL-2 receptor antibody vs polyclonal anti-lymphocyte antibody as induction therapy in pediatric transplantation. *Pediatr Transplantation*. 2005;9:373-80.
26. Jayakumar R, Vidhun M, Sarwal M. Corticosteroid avoidance in pediatric renal transplantation can it be achieved? *Pediatr Drugs*. 2004;6:273-87.
27. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung C, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen R. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation*. 2004;78, 4:557-65.
28. Trompeter R, Filler G, Webb NJA, Watson AR, Mildford DV, Tyden G, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:141-9.
29. Neu AM, Ho PL, Fine RN, Furth S, Fivush BA. Tacrolimus vs cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: A NAPRTCS study. *Pediatr Transplantation*. 2003;7:217-22.
30. García Meseguer C, Martínez Débora MJ. Complicaciones en el enfermo trasplantado. En: García Nieto V, Santos F, editores. *Nefrología pediátrica*. Madrid: Grupo Aula Médica; 2000. p. 355-67.
31. Mc Donald R, Ho PL, Stablein DM, Tejani A. Rejection profile of recent pediatric renal transplant recipients compared with historical controls: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Transplant*. 2001;1:55-60.
32. Jordan SC, Vo AA, Tyan D, Nast CC, Toyoda M. Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplantation*. 2005;9:408-15.
33. Tejani A, Sullivan EK. The impact of acute rejection on chronic rejection: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplantation*. 2000;4:107-11.
34. Benfield MR. Current status of kidney transplant: update 2003. *Pediatr Clin N Am*. 2003;50:1301-34.
35. Soroff JM, Sullivan EK, Tejani A, Portman RJ. Antihypertensive medication and renal allograft failure: a North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study Report. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:1324-30.
36. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000;343:481-92.
37. Shroff R, Rees L. The post-transplant lymphoproliferative disorder – a literature review. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:369-77.
38. Ellis D, Jaffe R, Green M, Janosky JJ, Lombardozzi-Lane S, Shapiro R, et al. Epstein-Barr virus-related disorders in children undergoing renal transplantation with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 1999;68:997-1003.
39. Dharnidharka VR, Stablein DM, Harmon WE. Post-transplant infections now exceed acute rejection as cause for hospitalization: a report of the NAPRTCS. *Am J Transplant*. 2004;4:384-9.
40. Melgosa M, García-Meseguer C, Peña P, Alonso A, Espinosa L, Peña A, et al. Preemptive treatment with oral ganciclovir for pediatric renal transplantation. *Clin Nephrol*. 2004;61:246-52.
41. Vats A. BK virus-associated transplant nephropathy: need for increased awareness in children. *Pediatr Transplantation*. 2004;8:421-5.
42. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2002;347:488-97.
43. Broyer M, Le Bihan C, Charbit M, Guest G, Tete MJ, Gagnadoux MF, et al. Long-term social outcome of children after kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;77:1033-7.
44. Nissel R, Brazda I, Feneberg R, Wigger M, Greiner C, Querfeld U, et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int*. 2004;66:792-800.
45. Van Damme-Lombaerts R, Herman J, Coosemans W, Pirenne J. Pediatric renal transplantation: a single Belgian center experience over 20 years. *Pediatr Transplantation*. 2001;5:447-51.
46. Bartosh SM, Levenson G, Robillard D, Sollinger HW. Long-term outcomes in pediatric renal transplant recipients who survive into adulthood. *Transplantation*. 2003;76:1195-200.
47. Offner G, Latta K, Hoyen PF, Baum H, Ehrlich HH, Pichlmayr R, et al. Kidney transplanted children come of age. *Kidney Int*. 1999;55:1509-17.
48. García Meseguer C, Bravo J, González T, Alonso A, Espinosa L, Melgosa M, et al. Long-term evolution of transplanted children: from pediatric age to adulthood. The 36th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology. Bilbao; 2002. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:C27-C148.

## Bibliografía recomendada

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen R. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation*. 2004;78:557-65.

*Importante estudio prospectivo de 888 biopsias de protocolo en 99 pacientes adultos receptores de trasplante renal tratados con ciclosporina, con un seguimiento de hasta 10 años, en los que se demuestra el efecto nefrotóxico a largo plazo de dicho fármaco y la necesidad de tratamientos alternativos para minimizar el uso de anticalcineurínicos.*

Broyer M, Le Bihan C, Charbit M, Guest G, Tete MJ, Gagnadoux MF, et al. Long-term social outcome of children after kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;77:1033-7.

*Los resultados a largo plazo en niños trasplantados son difíciles de obtener, porque se hacen adultos y esto dificulta su seguimiento; de ahí la importancia de esta amplia e interesante experiencia sobre la evolución sociolaboral de 366 niños con un trasplante renal entre 1973 y 1985 a los 11,9 ± 4 años y que en el momento del análisis tienen 31,7 ± 5,4 años.*