

Trasplante renal en niños. Balance de 15 años de experiencia

A. Luque, M. C. Rementería*, A. Fernández-Escribano, M. D. Morales, I. Izquierdo, M. J. Canals, P. Galarón, M. Moreno, A. Bueso, M. E. Moreno*, M. Kreisler*, F. J. Gómez Campderá, J. M. López-Gómez, M. A. Rengel y F. Valderrábano.

Sección de Nefrología Pediátrica y Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. *Servicio de Inmunología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

RESUMEN

Desde mayo de 1979 se han realizado en nuestra Unidad 136 trasplantes en 104 niños, con edades comprendidas entre 1 y 18 años. Veintiocho han sido segundos trasplantes y cuatro terceros. En 130 el donante fue cadáver y en 6 se utilizaron injertos de donante vivo emparentado.

La coordinación inmunológica, el tipaje y el control de anticuerpos citotóxicos, así como la selección de los receptores, se hizo en Madrid-Trasplante, por el Servicio de Inmunología de la Clínica Puerta de Hierro, de Madrid.

La principal causa etiológica de insuficiencia renal en los niños son las uropatías malformativas (34 % de los casos).

El esquema terapéutico seguido con estos enfermos hasta 1986 fue la doble terapia: azatioprina y prednisona, incorporándose desde esa fecha la ciclosporina A y asumiendo la triple terapia en todos.

La mortalidad en la serie ha sido del 7,7 %, siendo la principal causa responsable las complicaciones infecciosas. La supervivencia actuarial de los pacientes fue de 96 % al año y 85 % a los 10 años. Por lo que se refiere a los injertos, su supervivencia es similar a la de los pacientes adultos trasplantados en la misma Organización (59 % para los adultos y 51 % para los niños -a 5 años-). La edad del donante en relación con la supervivencia de los injertos influye mejorando la misma cuando se trata de donantes adultos. La incorporación de la ciclosporina A y posiblemente la mayor experiencia han propiciado mejores resultados en la supervivencia de los injertos. En 43 trasplantes hechos entre los años 79 al 86, la supervivencia a 5 años es de un 42 % frente a un 51 % de los 51 trasplantes efectuados entre el año 87 y el 94.

La hipertensión arterial ocurre en un 61 % de los niños postrasplante. Entre las complicaciones infecciosas destacan por su frecuencia las infecciones por citomegalovirus y entre las quirúrgicas sobresalen, con un 11 %, las complicaciones urológicas.

Por último, entre las posibles entidades etiológicas que pueden recaer en el postrasplante tenemos que señalar el síndrome nefrótico corticorresistente, con un 34 % de los pacientes trasplantados afectados de esta entidad.

Palabras clave: **Trasplante pediátrico. Insuficiencia renal terminal.**

Correspondencia: Dr. A. Luque.
Sección de Nefrología Pediátrica
y Servicio de Nefrología.
Hospital General Universitario «Gregorio Marañón».
Dr. Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

**RENAL TRANSPLANTATION IN CHILDREN.
FIFTEEN YEARS EXPERIENCE IN «MADRID-TRASPLANTE»**

SUMMARY

Since May 1979, 104 children (ages 1-18 years) underwent 136 renal transplants in our Unit. Out of these 136, 28 were second transplants and 4 third transplants.

Cadaveric donors accounted for 130 grafts and 6 were from live related donors. All immunobiological studies, such as patient typing, control of cytotoxic antibodies and recipient selection was done under the coordination of Madrid-Transplante, in the Immunology Section of the Clínica Puerta de Hierro, in Madrid.

Urologic disorders represented the main cause of end stage primary renal disease in our patients (34 %). Immunosuppressive approach has been double therapy with Azathioprine and Prednisone until 1986, adding Cyclosporine A as a third drug from then.

Patient mortality has been 7.7 %, being infectious complications responsible for most of these cases. One year patient survival rate has been 96 %, and 10 year survival rate 85 %. Graft survival has been similar to that reported in adults (59 % versus 51 % in children, ns).

There is a clear effect of donor age on graft survival, with a better results for adult donors. Both the introduction of Cyclosporine A together with improved experience in this field have lead to better results on graft survival. In the period 1975-1986, 5 year survival was 42 %, improving to 51 % between 1987-1994.

Hypertension occurred in 61 % of transplanted patients. CMV was the most common infection and urologic problems were present in 11 % of all patients.

Finally, recurrence of original disease appeared in up to 34 % of patients with steroid resistant nephrotic syndrome.

Key words: *Transplant paediatric. End stage renal disease.*

Introducción

El trasplante renal supone la mejor alternativa en el tratamiento de la insuficiencia renal terminal en el niño ¹. El que este aserto hoy sea incuestionable se debe en buena medida al importante esfuerzo de los nefrólogos pediátricos que, por la década de los 60, iniciaron los primeros intentos de trasplantes renales en niños. Todavía en los 70 existían voces que ponían en cuestión este tipo de terapéutica en la infancia ². Hoy sabemos que el TX renal es una terapéutica perfectamente aplicable a los niños y constituye una rutina más en el manejo de estos pacientes.

En 1975, la Sección de Nefrología Pediátrica de nuestro Hospital inició el programa de diálisis en niños. Tras algunos años de consolidación de la especialidad –formación del personal sanitario, tanto médico como de enfermería, y consecución de una infraestructura mínima necesaria–, en enero de 1979 asumíamos la puesta en marcha del programa de TX que permitía la realización del primero de ellos en mayo de dicho año ³. Unas semanas antes era el Servicio del Dr. Simón en el Hospital La Fe, de Valen-

cia, el que lograba trasplantar el primer niño en nuestro país ⁴. Ambos Servicios fueron los primeros que en España montaron un programa de TX renal en niños totalmente integrado en un ámbito pediátrico.

Nuestra Sección pasó a ser un miembro más en la Organización Madrid-Transplante, cuya sede se encontraba en el Servicio de Inmunología de la Clínica Puerta de Hierro y en cuyo laboratorio se procedió al tipaje de los niños, al seguimiento de los pacientes desde un punto de vista del desarrollo de anticuerpos citotóxicos, a la realización de la prueba cruzada y a la selección de los posibles receptores.

En un primer momento supuso un gran logro el ser aceptado como un miembro más de dicha Organización, que en aquella época prácticamente la integraban todos los hospitales de Madrid, que tenían en sus Servicios de Nefrología un programa de TX. Un segundo paso consistió en conseguir de los componentes de Madrid-Transplante que dieran prioridad a nuestros pacientes por el hecho de ser niños y aun sabiendo que incurriríamos en un claro balance negativo, ya que la generación de órganos para trasplante en un hospital pediátrico es siempre menor a

la que tiene lugar en uno de adultos. Queremos expresar aquí nuestro agradecimiento y el de los niños que se beneficiaron de dicho intercambio, que fue posible gracias a la generosidad y comprensión de muchos nefrólogos que, si bien no tenían niños en sus listas de espera, sí tenían demasiados pacientes pendientes de ser trasplantados.

En la década de los 80 se fueron incorporando otros centros de trasplante renal pediátrico en la geografía del Estado, siendo en la actualidad seis los Centros acreditados para este fin por el Ministerio de Sanidad. Es difícil y problemática una planificación a nivel del Estado que conjugue, por una parte, la necesidad de que los niños con IRT sean tratados lo más cerca posible de su lugar de residencia y, por otra, la imprescindible optimización de los recursos que justifiquen la proliferación de nuevos centros.

Los seis centros acreditados en la actualidad realizaron en el período comprendido entre 1990 a 1994 un total de 301 TX renales en niños⁵. Lo que viene a suponer un total de 60 trasplantes por año y puede representar una media de 10 trasplantes por centro.

Los criterios que se han seguido en la selección de los donantes a lo largo de estos años han sido siempre los de trasplantar con la mejor compatibilidad dentro del sistema HLA. Esta situación es poco menos que quimérica habida cuenta de la necesidad de trasplantar lo más rápidamente a este grupo de pacientes y la escasez de órganos de los que se dispone.

No obstante, el objetivo, a cumplir seguirá siendo siempre que el mayor porcentaje de niños en IRT se encuentre con un injerto funcionando, objetivo que está lejos de ser una realidad, si bien en los últimos años en muchos países europeos, y entre ellos España, la proporción de población infantil en IRT con injerto funcionando es superior a la que se encuentra en diálisis y este porcentaje sigue incrementándose⁶.

El presente trabajo expone la experiencia a lo largo de 16 años en nuestro Servicio en lo referente a trasplante renal en niños. Algunos objetivos pensamos que los hemos cumplido; queda, no obstante, mucho camino por recorrer.

Material y métodos

El material se basa en la revisión de 104 niños con edades comprendidas entre 1 y 18 años (fig. 1). Más de la mitad (58) tenían edades entre 11 y 15 años en el momento de ser trasplantados.

En estos 104 pacientes se han efectuado 136 TX, 28 han sido segundos trasplantes y 4 terceros. En 130, el injerto provenía de cadáver, y en los 6 restantes se procedió a TX de donante vivo emparentado (4,4 % de la serie). La proporción entre varones y hembras ha sido similar.

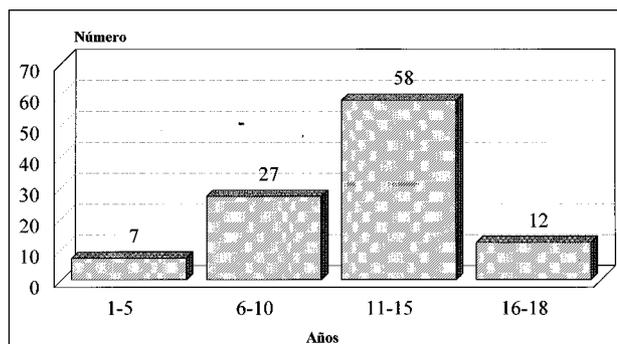


Fig. 1.—Edad de los receptores.

En todos los niños se pudo establecer la causa etiológica de la IRT. La enfermedad renal más frecuente (fig. 2) está representada por las uropatías malformativas, grupo que forman 36 niños y que supone un 34,6 % de las causas etiológicas. En este grupo se incluyen las uropatías obstructivas y las nefropatías de reflujo. Dentro de las uropatías obstructivas hay que señalar seis niños con patología vesical severa; cuatro de ellos eran portadores de vejigas neurógenas.

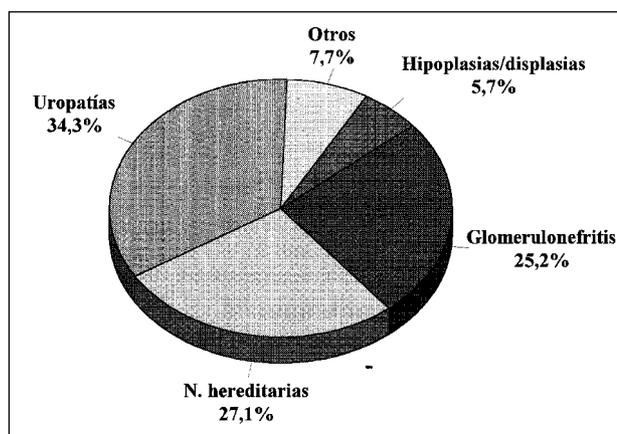


Fig. 2.—Etiología de la IR terminal en niños.

El segundo grupo etiológico está representado por niños portadores de nefropatías hereditarias, con un total de 28, que supone un 26,9 % de la serie. En este grupo, y por orden de frecuencia, destacamos la nefronoptosis, con 10 pacientes, seguida del síndrome de Alport, con 8 pacientes, y de la Cistinosis nefropática, con 7, como entidades de mayor presencia.

Un tercer grupo de causas de IRT está formado por las glomerulonefritis. Se han trasplantado en este tiempo 26 niños con nefropatías glomerulares, que suponen el 25 % de las etiologías. Entre las nefropatías glomerulares hay que destacar, por representar ca-

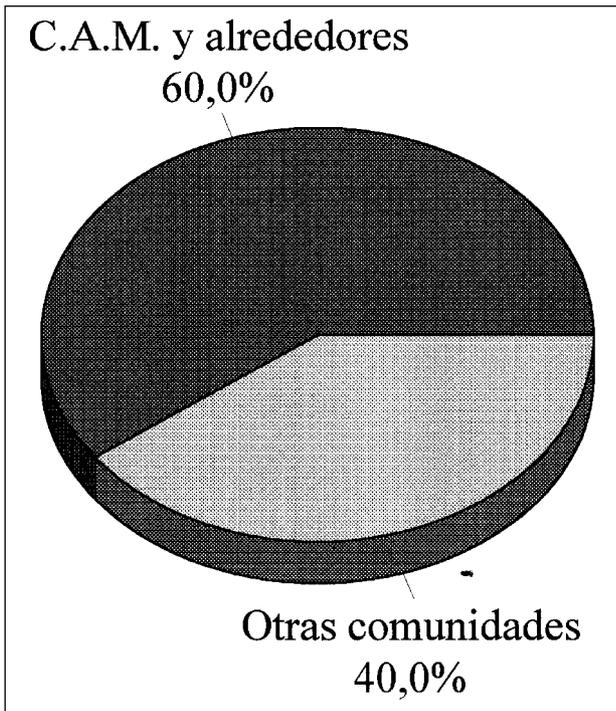


Fig. 3.-Procedencia de los enfermos.

si el 50 % del grupo, los niños con IRT secundaria a síndrome nefrótico corticorresistente.

Otro grupo lo constituyen seis niños con hipoplasias-displasias renales; podemos considerarlos como un subgrupo de las uropatías malformativas, aunque en todos estos casos la obstrucción no estuvo presente y se caracterizan porque la insuficiencia renal suele ser más precoz y más severa.

Por último, una miscelánea de ocho pacientes que completan el total de los 104 niños trasplantados.

Estos 104 pacientes suponen un 75 % del total de niños que desde el año 1975 fueron incluidos en nuestro programa de diálisis, la diferencia con relación al número de trasplantes se explica porque alguno de ellos iniciaron el programa en edad de 15 años y fueron transferidos a centros de adultos. Este fenómeno sucedió sobre todo en los años 1975-1979 previo al inicio del programa de TX.

La procedencia de los niños (fig. 3) fue en un 60 % del área de Madrid o zonas próximas, de Castilla-La Mancha y Castilla-León; el 40 % restante procedía de comunidades más alejadas.

El tratamiento sustitutivo previo al trasplante (fig. 4) fue asumido en el Servicio en 89 de los 104 pacientes (85,6 %), de los que 24 (26,9 %) fueron tratados en alguna forma de diálisis domiciliaria —10 en hemodiálisis y 14 en diálisis peritoneal continua ambulatoria—. Los 15 restantes eran niños que se dializa-

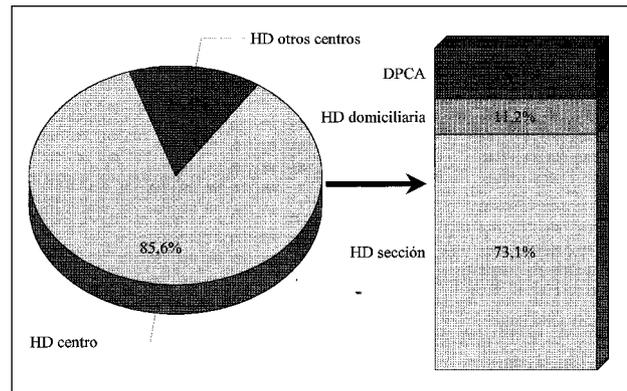


Fig. 4.-Tratamiento dialítico de pretrasplante.

ban en otros centros y que fueron incluidos en nuestra lista de espera para TX.

En todos los receptores, previa su inclusión en lista de espera, se hizo un estudio de la vía excretora, con independencia de la etiología de su IRT: Cistografía miccional, ecografía y estudio urodinámico —en los últimos años—, sobre todo en aquellos pacientes con escasas o nula diuresis. En algunos niños con uropatías obstructivas hubo que proceder quirúrgicamente —según los casos— antes de ser incluidos en lista de espera. Las vejigas neurógenas no fueron en ningún momento motivo de exclusión del programa de trasplante.

En 10 niños se procedió a una nefrectomía bilateral por HTA de difícil control y no dependiente de volumen. En nueve de ellos la nefrectomía se hizo como preparación al trasplante, pero en un paciente se procedió a una nefrectomía seis meses después de estar trasplantado, al presentar una HTA que no guardaba relación con el injerto.

El retraso mental no fue motivo de exclusión del programa de TX a no ser que se tratase de una forma severa, formas que, por otra parte, no han sido nunca incluidas en programa de diálisis.

Como preparación previa y hasta el año 1988 se siguió en estos niños el protocolo de transfusiones previas sugerido por Opelz y Terasaki⁷, con la finalidad de seleccionar dos grupos de receptores: el de «no respondedores», con tasa de anticuerpos circulantes inferior a un 10 %, después de la administración de un número de transfusiones variable entre 10 a 15, y otro grupo de enfermos calificados de «respondedores» al haber desarrollado una tasa de anticuerpos superior al 10 % frente a panel.

El donante fue cadáver en 130 TX, con edades muy variables entre 0 y 60 años, aunque con un claro predominio de riñones adultos. En seis ocasiones se procedió a trasplante de donante vivo emparentado, en 5 de ellos del padre o madre del paciente y en una ocasión de un hermano, mayor de edad, HLA idéntico.

La selección del receptor se hizo en el Laboratorio de Inmunología de la Clínica Puerta de Hierro, siguiendo criterios de mejor histocompatibilidad en el sistema HLA y asumiendo que los riñones ofertados por otros miembros de Madrid-Trasplante (habitualmente el segundo riñón extraído) se ofertaba siempre a un niño después de los posibles hiperinmunizados y de los pacientes catalogados por su situación clínica como *superurgentes*.

En nuestra serie, un porcentaje importante de órganos provenía de otros hospitales a nivel nacional (ONT en los últimos años), así como de France-Transplant y/o Eurotransplant. La mayoría de los injertos fueron preservados en Eurocollins, salvo en el caso de las extracciones multiorgánicas, en las que el riñón fue conservado en solución de Wisconsin. Los tiempos de isquemia fría fueron muy variables y en pocas ocasiones se superaron las 36 horas. Solamente 7 niños de la serie fueron trasplantados con identidad isogrupo.

La gran mayoría de los injertos se colocaron en fosa ilíaca siguiendo la pauta habitual utilizada en adultos. No obstante, en tres ocasiones, por tratarse de receptores muy pequeños para riñones de adultos, se procedió a la vía transperitoneal preconizada por Startz. En otros 3 niños, y por el motivo inverso: tratarse de donantes muy pequeños –dos anencéfalos y un donante de 35 días–, los injertos se trasplantaron en bloque, incluyendo los bloques ambos uréteres en un parche de vejiga.

La cirugía de los 90 primeros TX fue llevada a cabo por el Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital y los siguientes –hasta el total– han sido realizados por el Servicio de Urología.

A lo largo de los años ha cobrado mayor importancia el manejo clínico de los pacientes, tanto en el momento de la intervención como en el pre y postoperatorios inmediatos, sobre todo en aquellos niños de corta edad y bajo peso. Se efectuó un control riguroso de agua y coloides, así como una reposición del volumen de sangre perdido tras el desclampaje en aquellos receptores pequeños que reciben riñones de adultos y la monitorización del paciente con el control de presión arterial y venosa en las primeras 48 horas del trasplante.

El protocolo terapéutico ha variado con los años; en un principio los pacientes se manejaron con doble terapia: prednisona y azatioprina, tratando las crisis de rechazo con choques de metil-prednisolona, a la que en años posteriores se añadieron otras alternativas terapéuticas, como plasmaféresis, efectuadas en algunos enfermos, y la utilización de anticuerpos policlonales. A finales del 86 dispusimos ya de la ciclosporina A, asumiendo desde entonces la triple terapia en todos los pacientes. Además, por la misma época, se introdujo también la utilización de anti-

cuerpos monoclonales en la prevención y tratamiento del rechazo. En ninguno de nuestros pacientes se ha usado el FK 506.

No se ha hecho profilaxis preoperatoria con antibióticos; sí se hizo, sin embargo, profilaxis con nistatina oral en los primeros 6 meses del trasplante, al igual que se administraron en ese período de tiempo –y de forma profiláctica– protectores de la mucosa gástrica.

Los resultados de las curvas actuariales se han expresado con el método de Kaplan-Meier. Estos resultados siempre se refieren a primeros trasplantes y con procedencia de injertos de cadáver, ya que el número de trasplantes con donante vivo relacionado no permite establecer comparaciones.

Resultados

De los 136 TX renales realizados en los 16 años de funcionamiento del programa, la mortalidad ha sido de un 7,7 % –8 pacientes– (tabla I). De ellos, 2, aunque trasplantados por nosotros, fallecieron en otros centros. Tres niños murieron en el primer mes del trasplante y el resto en períodos posteriores. La supervivencia actuarial de los pacientes (fig. 5) fue del 96 % al primer año y del 85 % a los 10 años del TX. Las causas del fallecimiento fueron: infecciones en seis de los pacientes, un niño falleció de un accidente cerebrovascular por HTA, a los 9 meses del TX, y un paciente falleció por un accidente anestésico.

Tabla I. Mortalidad de los pacientes (7,7%). N = 104

- 8 fallecidos.
- 2, otros centros.
 - 6, nuestro centro.
 - 1 sepsis cándidas.
 - 1 sepsis gram negativos.
 - 1 complicación anestésica.
 - 2 años después, meningitis por *Listeria*.
 - 4 meses, CMV + Pn *Carinii* 9 meses, ACVA, HTA.

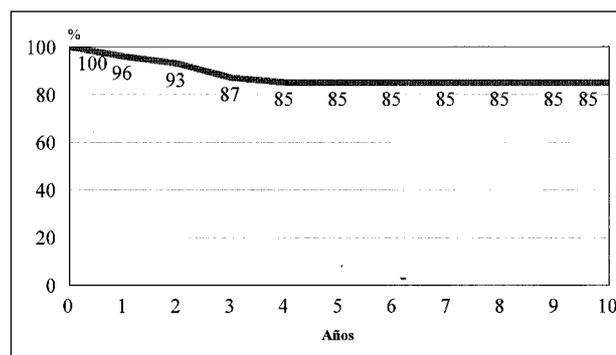


Fig. 5.–Supervivencia actuarial pacientes.

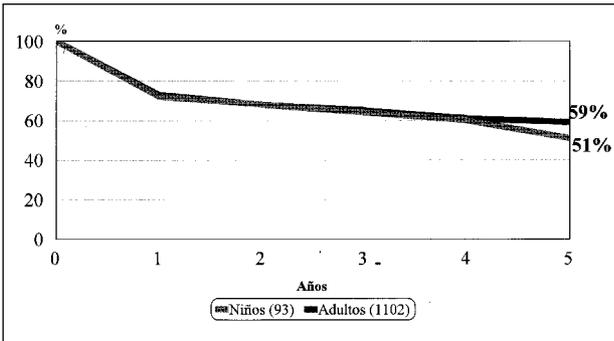


Fig. 6.-Supervivencia de injertos adultos vs niños.

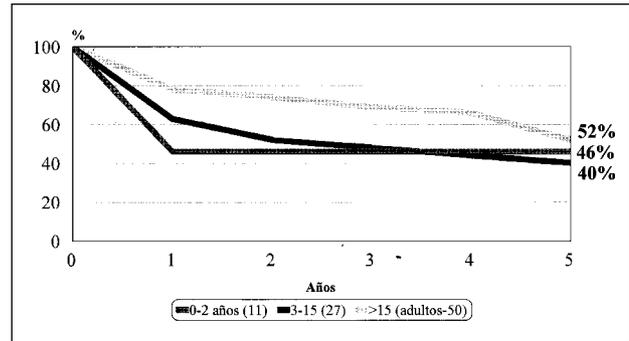


Fig. 9.-Supervivencia del injerto en función de la edad del donante.

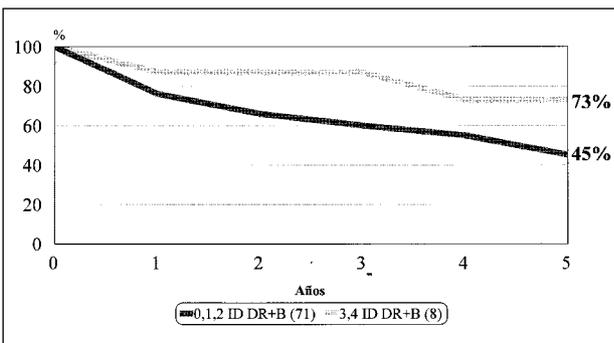


Fig. 7.-Supervivencia injertos-compatibilidad DR + B.

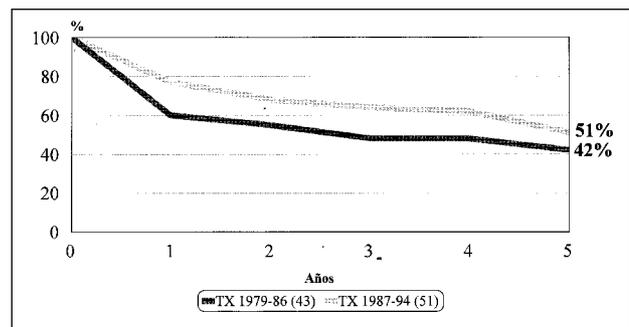


Fig. 10.-Supervivencia del injerto a lo largo de los años.

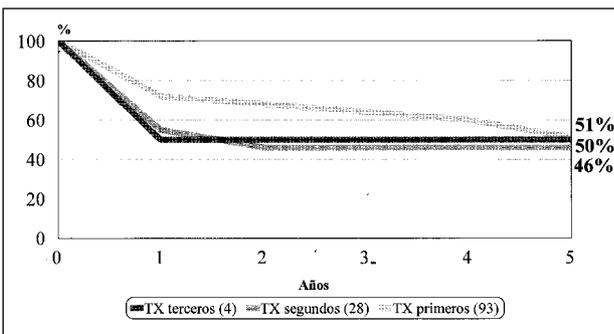


Fig. 8.-Supervivencia de los primeros, segundos y terceros injertos.

La supervivencia actuarial de los injertos fue similar a la del grupo de adultos trasplantados en el mismo período de tiempo en Madrid-Trasplante (fig. 6); esta supervivencia es de 51 % para los niños, a 5 años, y de 59 % para el grupo de los pacientes adultos.

El grado de compatibilidad influyó en la supervivencia. Si analizamos la compatibilidad en relación con el mayor o menor número de identidades en los grupos B + DR (fig. 7), vemos que en 8 niños trasplantados con 3-4 identidades en B + DR la supervivencia actuarial a 5 años fue del 73 % frente a un 45 %, en el mismo tiempo, del grupo de 71 niños trasplantados con 0, 1 ó 2 identidades en B + DR.

La supervivencia de los injertos (fig. 8) fue mejor para los primeros TX, en el primer año, que para los segundos y terceros TX. No obstante, cuando se analiza la supervivencia a los 5 años, tiende a ser parecida para los 3 grupos de pacientes.

La figura 9 muestra la supervivencia de los injertos en función de la edad del donante. El grupo de donantes adultos (N = 50) tiene mejor supervivencia de los injertos que los grupos de donantes niños. Entre éstos, la peor supervivencia al año la muestran aquellos donantes que se sitúan por debajo de los 3 años de vida.

La supervivencia de los injertos ha mejorado, como sucede en la mayoría de las series, a lo largo de los años (fig. 10), y así vemos cómo la supervivencia actuarial, tanto al año como a los 5 años, es considerablemente mejor cuando se comparan 43 pacientes trasplantados entre los años 1979 a 1986, frente a 51 niños trasplantados durante el período de 1987 a 1994.

La pérdida de los injertos tuvo lugar en la mayoría de los niños por rechazo inmunológico no reversible al tratamiento en los casos agudos o tras un período de rechazo crónico más o menos acelerado; no obstante, hay que señalar la pérdida de dos injertos por trombosis arterial ocurrida en las primeras 24 horas, en un paciente, y a los pocos minutos del desclampaje, en otro. Un paciente perdió el injerto por trombosis venosa secundaria a una sepsis estafilocócica,

que tuvo como punto de partida una prótesis de Gore-Tex. Hay cuatro injertos que se perdieron sin haber generado nunca función ni mostrar actividad en el renograma, aunque no se han podido establecer las causas exactas de la pérdida.

En el capítulo de las *complicaciones* hemos distinguido dos grupos: médicas y quirúrgicas. Entre las médicas, la más frecuente de todas está representada por la hipertensión arterial, circunstancia que ocurre en un 61 % de todos los pacientes. La mayoría tiene lugar en los primeros meses del TX, pero existe también una importante asociación con cuadros de rechazo crónico establecido y con la administración de ciclosporina A. Entre las complicaciones médicas, las infecciones (tabla II) constituyen la primera causa de mortalidad entre los trasplantes; distinguimos virales y bacterianas. En las primeras es muy frecuente la secundaria a citomegalovirus. Aunque la enfermedad en forma sistémica no la hemos visto más que en tres ocasiones, en una de ellas supuso la muerte del paciente, asociándose a una neumonía por *Pneumocistis Carinii*. El otro grupo importante de infecciones virales lo conforman la varicela—un paciente perdió el injerto en el curso de una varicela, a los 3 meses del TX— y la infección por el virus zoster y por el virus del grupo de Epstein-Barr.

Tabla II. Complicaciones médicas. Infecciones

Virales:

- CMV = Enfermedad generalizada, 3.
 - Recuperación, 2.
 - Exitus 1.
- Herpes zoster-varicela (pérdida de injerto), 1.
- Virus C, alta incidencia, 37%.

Bacterianas:

- Meningitis por *Listeria*, 1.
- Neumonía por *Legionella*, 1.
- Sepsis por gram negativos, 1.
- Sepsis por *Estafilococo*, 1.

Hongos:

- Sepsis por *Cándida*.

El virus C ha supuesto una incidencia muy elevada—37 % en nuestros pacientes—. No obstante, es imposible *a posteriori* saber si guarda relación con el trasplante o—lo que parece mucho más probable— con el gran número de transfusiones que estos niños recibieron en los primeros años del funcionamiento del programa.

Entre las infecciones bacterianas hay que señalar la pérdida de un niño por una meningitis *a Listeria*, una sepsis por Gram negativos, que también supuso la muerte de un paciente, así como una sepsis estafilocócica—antes señalada— que conllevó una trombosis y la pérdida—en esta ocasión—, del injerto. Entre las infecciones por oportunistas, uno de los pacientes, enfermo de oxalosis, falleció de una sepsis por *Cándidas* al mes del TX.

La infección urinaria puede complicar seriamente un TX, sobre todo en aquellos casos de IRT secundarias a uropatías obstructivas que mantienen una orina infectada. Desde hace años hemos sido partidarios de efectuar nefrectomías de los riñones infectados previas al trasplante como mejor solución del problema.

Otro apartado de complicaciones médicas lo constituyen las secundarias a la medicación y relacionadas fundamentalmente con la ciclosporina A, la Azatioprina y la prednisona (tabla III). No hemos visto en aquellos niños a quienes se les ha administrado OKT3 ninguna de las complicaciones que se han descrito con este fármaco. La complicación más frecuente asociada a la ciclosporina A ha sido en nuestra serie la aparición de HTA, la hipertrofia gingival y/o el hirsutismo. La azatioprina ha provocado una aplasia medular reversible en dos pacientes y una colestasis severa en otros dos. En cuanto a la prednisona, la tendencia seguida con todos los niños ha sido la utilización de dosis no excesivas y el paso a pauta alterna en aquellos con función renal estable al año del TX. Esta reducción se ha logrado todavía más desde que dispusimos de ciclosporina A, pese a ello hay que señalar dos necrosis asépticas de cadera, que probablemente se relacionan con la administración de prednisona.

Tabla III. Complicaciones médicas ligadas a la medicación

Ciclosporina A:

- Hipertrofia gingival.
- HTA.

Azatioprina:

- Aplasias medulares reversibles, 2.
- Colestasis, 2.

Esteroides:

- Necrosis aséptica de cadera, 2.

Entre las complicaciones quirúrgicas (tabla IV) hay que distinguir, por una parte, las urológicas, que en nuestra serie suponen un 11 % de los pacientes; la más frecuente es la estenosis ureteral. En cinco ocasiones hemos visto fístulas urinarias que conllevan la pérdida del injerto en dos niños. Otro apartado de complicaciones quirúrgicas lo forman las vasculares (tabla V).

Tabla IV. Complicaciones quirúrgicas I

Urológicas: 15 en 136 Tx (11 %).

- 10 estenosis ureterales.
- 5 fístulas urinarias.
- 2 ureterales.
- 2 vesicales.
- 1 calicial.

Dos pacientes perdieron el injerto por complicaciones urológicas.

Tabla V. Complicaciones quirúrgicas II

<i>Vasculares:</i>	
• Trombosis arteriales, 2.	
• Estenosis anivel de la sutura vascular, 5.	
– Dilatación transluminal, 2.	
– Reparación quirúrgica, 2.	
– Tratamiento médico.	
<i>Otras complicaciones:</i>	
• Eventración de la herida, 1.	
• Infección de la herida, 1.	
• Linfocitos, 3.	

Hemos señalado más arriba la pérdida de dos injertos por trombosis arterial en el período inmediato al TX. En cinco ocasiones se ha podido documentar estenosis arterial en la sutura vascular; en dos casos ha ocurrido en un mismo paciente en trasplantes sucesivos. De las cinco estenosis sólo en una ocasión se perdió el injerto tras trombosis secundaria a dilatación transluminal. Sólo hemos tenido una infección superficial de la herida quirúrgica, una eventración tras colocación de un injerto de tamaño muy grande en fosa ilíaca, en un niño pequeño, y, por último, la aparición de tres linfocitos a lo largo de toda la serie.

Entre las causas etiológicas de la insuficiencia renal en niños existen una serie de entidades que pueden recidivar tras el TX (tabla VI). De nuestros pacientes solamente han recidivado en el postrasplante aquellos diagnosticados de Hialinosis segmentaria y focal; en estos pacientes hemos encontrado un 34 % de recidivas; en alguno de ellos provocaron la pérdida del injerto.

Tabla VI. Recidivas de la enfermedad original

	Casos	Recidivas
SN corticorresistente.....	12	5 (34%)
GN membranoproliferativa.....	4	—
N. Berger.....	2	—
Lupus.....	2	—
N. Schönlein-Henoch.....	2	—
Panarteritis nodosa.....	1	—

El TX supuso para todos los niños una mejoría considerable en cuanto al grado de rehabilitación escolar y psicológica y constituye —en los casos de éxito— la mejor forma de tratamiento.

Discusión

El presente trabajo expone la experiencia del Servicio en el TX renal en niños. Desde que se inició el programa de diálisis en 1975, el objetivo a cumplir fue la integración del TX como un paso más en el tra-

tamiento de la IRT en niños. En mayo de 1979 se hacía el primer TX. Desde entonces se han hecho un total de 136 TX en 104 niños. Esto ha supuesto que casi un 75 % de los pacientes tratados en programa de diálisis ha tenido acceso a un trasplante renal. En cuanto a la edad de los receptores, los niños con edades entre 10-15 años representan más del 50 % de la serie, siendo sólo siete los trasplantes realizados en pacientes con edad inferior a 5 años. Los niños de corta edad plantean más dificultad con un peor balance de resultados que aquellos de edades más avanzadas⁶. No obstante, la literatura, desde que Kwun publicó en 1978⁸ el primer trasplante realizado con éxito a un niño de 3 meses, señala muchos trabajos que ponen de manifiesto los buenos resultados en trasplantes en niños pequeños⁹⁻¹¹. Recientemente, el grupo de Minnesota¹² acepta niños para trasplante con edades entre 5 y 6 meses y pesos entre 5 y 6 kg. Estos niños son trasplantados con riñones procedentes de adultos y con resultados, para este grupo americano, superponibles a niños de edades superiores. En nuestra serie, hasta la actualidad, el niño que tenía menor peso alcanzaba los 10 kg.

Por otra parte, hay que añadir que hoy existe un mejor manejo de niños muy pequeños en IRT, tanto por los avances en el campo de la nutrición infantil como por la disponibilidad de fármacos como la eritropoyetina y la hormona de crecimiento; si a esto sumamos las posibilidades que nos ofrece la diálisis peritoneal ambulatoria en este grupo de pacientes, estamos desdibujando los límites de edad o en todo caso estamos posibilitando la espera de unas condiciones óptimas o mejores para realizar el TX, sin excluir en ningún caso a niño alguno por razones de edad.

En lo que concierne a las causas etiológicas de la IRT en niños (fig. 2), la principal coincide con lo publicado por la EDTA⁶, que encuentra a las uropatías obstructivas, las hipoplasias renales y las pielonefritis como primera causa etiológica. Hemos separado las uropatías obstructivas de las hipoplasias porque pensamos que un diagnóstico precoz puede mejorar el pronóstico de estos pacientes. Ya señalábamos hace algunos años¹³ que el diagnóstico de las uropatías se hacía muy tarde, al menos en el grupo de pacientes analizadas por nosotros.

En nuestra serie, las glomerulonefritis representan la tercera causa etiológica, y en esto no coincidimos con los datos de la EDTA, que la sitúan en segundo lugar, posición ésta que, en nuestro caso, es ocupada por las nefropatías hereditarias.

La necesidad de trasplantar precozmente a los niños es un hecho reiterado en todos los trabajos, pero no siempre está en función de la disponibilidad de injertos. Es sabido que las grandes uropatías, y en

particular aquellas que presentan obstrucción del bajo aparato urinario y/u orina infectada permanentemente, constituyen una contraindicación para el trasplante renal y necesitan una cirugía previa¹⁴. En este grupo hemos trasplantado a seis con patología vesical, cuatro vejigas neurógenas y dos obstrucciones bajas. Todos ellos pudieron trasplantarse tras cirugía reparadora previa y en cinco de ellos pudo el uréter insertarse a la vejiga. Un paciente solamente está derivado a piel y mantiene función renal normal tras cinco años de trasplante. Como hemos comentado anteriormente, en aquellas uropatías obstructivas altas que mantienen orina permanentemente infectada hemos sido partidarios de realizar una nefrectomía de uno de los riñones en un primer tiempo y, si la orina continúa infectada, realizar la nefrectomía del otro riñón en el momento del TX.

El desarrollo de anticuerpos citotóxicos es otro de los problemas que pueden demorar mucho tiempo la realización de un TX renal. En época anterior a la disponibilidad de eritropoyetina humana recombinante (Epo), las necesidades transfusionales de los niños eran, con mucho, superiores a las de los adultos; además, hasta el año 89 en nuestro Servicio, al igual que en otros hospitales pertenecientes a Madrid-Trasplante, seguimos el protocolo de Opelz y Terasaki⁷ con el objeto de diferenciar dos grupos de pacientes, según desarrollaran o no una tasa superior o inferior al 10 % de anticuerpos citotóxicos tras un mínimo entre 10 y 15 transfusiones. A aquellos pacientes considerados como «no respondedores», se les exigía menor compatibilidad a la hora de ser trasplantados que a aquellos otros considerados «respondedores» a los que se exigía mayor compatibilidad. El protocolo de transfusiones (tabla VII) dio lugar a que 5 niños, de un grupo de 94 que siguieron este protocolo, pasasen a ser hiperinmunizados con una tasa de anticuerpos circulantes igual o superior al 75 %. Las transfusiones jugaron un papel importante en el desarrollo de los anticuerpos, ya que en el grupo de 75 niños que recibieron menos de 20 transfusiones solamente se hipersensibilizó uno, frente a cuatro niños que se hicieron hiperinmunes, del grupo de 14 que recibió más de 20 transfusiones.

Tabla VII. Distribución de anticuerpos anticirculantes versus número de transfusiones

	<20 transfusiones	>20 transfusiones	Total niños
Ac. anticirculantes < 75	75	14	89
Ac. anticirculantes >75	1	4	5
Total niños	76	18	94

p < 0,005.

Por todo lo expuesto, el TX, aun sin olvidar que es la mejor opción en el tratamiento de la IRT, hay que reconocer que por el momento es algo que no podemos programar en la medida que quisiéramos; por lo tanto en la mayoría de las ocasiones es obligado el paso por diálisis. En este sentido, la política seguida en nuestro Servicio a favor de la diálisis domiciliaria nos ha parecido de suma importancia en el tratamiento de la IRT en el niño. Los problemas de dispersión geográfica (fig. 3) que plantean en nuestro país los pacientes pediátricos y una natalidad de las más bajas de Europa obligan a proponer esta modalidad de diálisis en cualquiera de sus versiones (hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria) como una alternativa válida y razonable a la espera del trasplante. En la figura 4 podemos ver cómo un 25 % de los niños trasplantados fue puesto previamente en domicilio.

Otra de las medidas propuestas es la realización del TX como primera alternativa terapéutica, es decir, sin paso previo por diálisis. En el Reino Unido y los países nórdicos, la población de niños que logran trasplantar de esta manera es del 25 %⁶. Nosotros no hemos trasplantado niño alguno sin previo paso por diálisis, si bien en la actualidad no descartamos la posibilidad. En un estudio cooperativo hecho en Norteamérica¹⁶ se describen incluso mejores resultados tanto en lo referente a trasplantes de donante vivo como cadáver. Esta alternativa, en todo caso, guarda una fuerte relación con el trasplante de donante vivo.

El TX de donante vivo emparentado ha sido siempre posible en nuestro Servicio. En 10 ocasiones lo pusimos en marcha, pero no se materializó más que en seis pacientes, por lo que su escaso número no permite hacer comparaciones —en cuanto a resultados— con el resto de los TX. En la actualidad volvemos a hacer énfasis en el TX de donante vivo por muchas razones: mejores resultados^{6, 10, 17}, la seguridad de contar cuando menos con un haplotipo en el terreno de la compatibilidad y poder decidir la realización del TX en el momento más adecuado para el paciente.

A pesar de lo dicho, 130 TX en nuestros niños procedían de donantes cadáveres y el rango de edad fue desde 0 a 60 años, con predominio de donantes adultos. La edad de los donantes es un tema de controversia, sobre todo en lo que respecta a los donantes muy pequeños¹⁸, a los que se les imputa la pérdida de injertos por causa no inmunológica¹⁹. No obstante, hay que reconocer que riñones de donantes muy pequeños se han utilizado con éxito en el TX renal²⁰. Nosotros publicamos en 1984 por primera vez en nuestro país la utilización de riñones de donantes pediátricos trasplantados en bloque²¹. El número de niños trasplantados en bloque ha sido de 3; en dos ocasiones se trataba de donantes anencéfalos y en otra de un niño de 35 días de vida. De estos tres ni-

ños, salvo uno afecto de una oxalosis que falleció al mes tras un segundo TX de un bloque perteneciente a un donante anencéfalo, los otros dos funcionaron: En el caso del niño trasplantado de un donante de 35 días, mantuvo su injerto funcionante durante un período de 10 años. El último paciente mantiene buena función renal después de 8 años y 3 meses de haber sido trasplantado de un bloque de un anencéfalo. Estos resultados nos animaron durante bastante tiempo a no poner inconvenientes en la utilización de riñones procedentes de niños muy pequeños. En la [figura 9](#) se analiza la supervivencia de los injertos en función de la edad de los donantes. El grupo de donantes que se sitúa por debajo de los 3 años tiene peor evolución, que es mucho más patente en los primeros estadios. De estos 11 donantes, seis riñones no llegaron nunca a funcionar en el postrasplante inmediato. En la actualidad seguimos el criterio adoptado por la mayoría de los centros pediátricos, y que consiste en no aceptar riñones de donantes por debajo de los 3 años. A pesar de todo, pensamos que la discusión dista mucho de estar cerrada.

El esquema de tratamiento inmunosupresor realizado a lo largo de estos años ha sido básicamente la doble terapia (prednisona + azatioprina) hasta disponer de la ciclosporina A, quedando entonces instituida la triple terapia en todos los pacientes. Se incorporaron también algunos otros fármacos —como el OKT3—. La tendencia en los últimos años ha sido a una disminución progresiva en las dosis de esteroides y el paso a dosis alterna a partir del año del trasplante en aquellos niños con función renal estable, pero —como antes se ha señalado— procurando mantener la triple terapia. El reciente estudio cooperativo en trasplantes renales efectuados en Norteamérica²² no deja dudas en cuanto al beneficio de este esquema de tratamiento, sobre todo en lo relativo a trasplantes de donante cadáver.

La tasa de mortalidad (7,7 %) que hemos tenido es muy parecida a la mayoría de las series. La supervivencia actuarial ([fig. 5](#)) es del 96 % al primer año, y a partir del cuarto año, del 85 %, permaneciendo así hasta 10 años; también entendemos que es superponible a lo que se publica en la literatura. Las infecciones son la causa más frecuente de mortalidad en los pacientes trasplantados. Tejani²³ encuentra un 55 % de muertes en niños trasplantados secundarias a infección. En nuestro caso tenemos que decir que dos tercios de los niños ([tabla I](#)) fallecieron por infecciones. No hemos visto la aparición de tumores sólidos o de linfomas, aunque es algo que refieren la mayoría de los trabajos y que posiblemente acabaremos por encontrar.

La supervivencia actuarial de los injertos, que mostramos en la [figura 6](#), es similar a la que ocurre con

un grupo diez veces más numeroso de adultos trasplantados en la misma época a la que se refiere nuestro estudio en Madrid-Trasplante. Esta supervivencia es similar a la encontrada por la EDTA⁶. Un fenómeno que hemos querido resaltar, y que también vemos cómo se reitera en muchos trabajos, es una mejoría de los resultados con el paso del tiempo ([fig. 10](#)). En este caso —aunque también pudiese jugar el factor experiencia— no hay que poner en duda que la utilización de la ciclosporina A motivó que el grupo de niños trasplantados en el período comprendido entre 1987-1994 mostrase mejor supervivencia a 5 años con relación a los niños trasplantados durante el período 1979-1986.

La [figura 7](#) representa la supervivencia de los injertos en función del grado de compatibilidad. Muestra dos grupos de pacientes trasplantados, uno de ellos —8 niños—, con 3 ó 4 identicidades en B + DR, frente a otro muchísimo más numeroso, considerados como «mediana o baja compatibilidad». Las diferencias en cuanto al número de pacientes de cada grupo no permite sacar conclusiones, pero es evidente que la compatibilidad mejora los resultados a largo plazo. Si bien es una afirmación que se contrapone a la imperiosa necesidad de trasplantar rápidamente a los niños.

En el capítulo de complicaciones médicas, la HTA es la que vemos con más frecuencia, un 61 % de los pacientes. La literatura señala incluso una incidencia superior²⁴; sin duda alguna, la ciclosporina A ha jugado un papel importante en este hecho²⁵.

Entre las complicaciones infecciosas ya hemos comentado más arriba la importancia que tienen en la medida que son la primera causa de mortalidad de este tipo de pacientes. Entre ellas, las virales, y particularmente el citomegalovirus son muy frecuente en los enfermos trasplantados. En 1987²⁶, en un estudio prospectivo, analizamos la incidencia de infección por virus del grupo herpes en el TX, y ya insistíamos en la frecuente infección y/o reinfección por citomegalovirus en niños portadores de injerto renal. La utilización del OKT3²⁷ disparó la incidencia de infección por citomegalovirus. Afortunadamente con la utilización del ganciclovir de forma rutinaria, podemos controlar en la actualidad mucho mejor este tipo de complicación.

En lo referente a las complicaciones quirúrgicas, queremos señalar que, pese a que los TX en estos años, desde el punto de vista de la cirugía, han sido efectuados —los primeros 90— por cirujanos cardiovasculares y el resto por urólogos, la incidencia de complicaciones urológicas y vasculares no difiere en nada de lo que señala la literatura.

Por último, queremos comentar en el terreno de las complicaciones la recidiva de la enfermedad original. En la [tabla VI](#) hemos representado las entida-

des que se han descrito como más frecuentes en cuanto a recidiva de la enfermedad original. Solamente el síndrome nefrótico corticorresistente ha recidivado en el 34 % de los niños afectados de dicha entidad que hemos trasplantado. Cameron²⁸ encuentra que la recidiva de esta entidad es más frecuente en niños que en pacientes adultos.

Queremos concluir que el TX es un paso más en el tratamiento de la IRT en el niño, que podemos asumir como primera alternativa en el tratamiento y, en la medida de lo posible, obviar el paso previo por diálisis o tratar de acortar el tiempo de espera. Por eso queremos, una vez más, reivindicar la prioridad de los niños en las listas de espera, pero consideramos que los nefrólogos pediátricos debemos colaborar de forma más activa en que el TX tenga lugar lo antes posible en estos pacientes, y la única forma que se nos ocurre de lograrlo es insistir más en la donación de vivo emparentado.

También queremos hacer constar que los nefrólogos que tratamos niños debemos alejarnos del trasplantar mucho y acercarnos más al trasplantar bien. El niño con IRT más tarde o más temprano acabará siendo manejado en un servicio de adultos. Lo ideal es que pasemos a estos pacientes en las mejores condiciones, y entendemos que esa forma debe ser con un injerto funcionante, pero a ser posible con el primero o el segundo injerto. En una reciente publicación, Ortuño²⁹, analizando la problemática del TX de donante vivo, terminaba su artículo diciendo que *importa más la calidad que la cantidad*. Nosotros, en el caso de los niños, lo suscribimos totalmente.

Bibliografía

1. Broyer M, Gagnadoux MF y Niaudet P: Kidney transplantation in children: results and late sequelae. En *Paediatric Nephrology*. JBrodellh, JH Ehbich. Springer Verlag 138-145, 1984.
2. Reinhar JB: The doctor's dilemma. *JPediatric* 75:505, 1975.
3. López Ramos A, Bárcenas MC, Rengel MA, Canals MJ y cols.: trasplante renal en la infancia: resultados preliminares. *Libro de comunicaciones de la 8.ª Reunión de Nefrología Pediátrica*. Gandía 1981.
4. Zamora I, Mendizábal S, Lurbe A y Simón J: Trasplante renal pediátrico, *Libro de comunicaciones de la 8.ª Reunión de Nefrología Pediátrica*. Gandía, 1981.
5. Memoria de la ONT: *Revista Esp de Trasplantes*, vol. 4, n.º 2, pp. 53-64, 1995.
6. Loirat C, Ehrich JH, Geerlings W et al.: Report on management of renal failure in children in Europe, XXIII, 1992. *Nephrol Dial transplant*, Suppl. 1, pp. 26-40, 1994.
7. Opelz G, Graver B y Terasaki P: Induction of high kidney graft survival rate by multiple transfusions *Lancet* 1:1223, 1981.
8. Kwun YA, Butt K, Kin K, Kourtz S y Moel D: Successful renal transplantation in a 3 month old infant. *Pediatric* 92:426-429, 1978.
9. Trompeter R, Haycock G, Bewich M y Chantler C: Renal transplantation in very young children. *Lancet* 373-375, 1983.
10. Nevins T, Chang P y Maner M: Renal transplantation in the very young child. *Pediatric Nephrology*. Tune B y cols. Churchill-Livingstone, pp. 381-397, 1984.
11. Simón J, García Ibarra, Gómez Ulcate M y Zamora I: Trasplante en niños menores de 6 años. *Nefrología* 5:143-146, 1985.
12. Mauer SM, Nevins T y Ascher N: *Pediatric Kidney Disease*, vol 1: Renal transplantation in children. Little Brown and Company. Boston, pp. 941-981, 1992.
13. Luque A, Reyes A, Canals MJ, Gómez-Campderá FJ y Morales MD: Causas y progresión de la insuficiencia renal crónica en la infancia. *Nefrología*, vol. VIII, n.º 3, 1988.
14. Varshaw B, Edebrock H, Etenger R y cols.: Renal transplantation in children with obstructive uropathy. *JUrol* 123:737-741, 1980.
15. Burns MW, Watkins SL, Mitchell ME y Trapper D: Treatment of bladder dysfunction in children with end stage renal disease. *JPediatr Surg* 27 (2):170-174, 1992.
16. Fine R, Tejani A y Sullivan K: Pre-emptive renal transplantation in children: report of the North American Pediatric Renal transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Clin transplant* 8 (5):474-478, 1994.
17. McEnery PT, Alexander SR, Sullivan K y Tejani A: Renal transplantation in children and adolescent: the 1992 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 7 (6):711-720, 1993.
18. Fine R: Renal Transplantation of the infant and young child and the use of pediatric cadaver kidneys for transplantation in pediatric and adult recipients. *Am J Kidney Dis* 12 (1):1-10, 1988.
19. Gagnadoux MF, Niaudet P y Broyer M: Non immunological risk factor in pediatric renal transplantation. *Pediatric Nephrol* 7 (1):89-95, 1993.
20. Iitaka K, Martin LW, Cox JA, McEnery PT y cols.: Transplantation of cadavers kidneys from anencephalic donors. *JPediatr* 93:216-220, 1978.
21. Luque A, Gómez Campderá, FJ, Vallejo J, Rengel MA, Canals MJ, López Gómez JM y Morales MD: Trasplante renal en bloque en receptores pediátricos. *Nefrología* vol. 2, 161-164, 1984.
22. Tejani A, Stablein D, Fine R y Alexander S: Maintenance immunosuppression therapy and outcome of renal transplantation in North American children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 7 (2):132-137, 1993.
23. Tejani A, Sullivan EK, Alexander S, Fine RN, Harmon W y Lillienfeld D: Posttransplant deaths and factors that influence the mortality rate in North American Children. *Transplantation* 57 (4):547-553, 1994.
24. Baluarte HJ, Gruskin AB, Ingelfinger JR, Stablein D y Tejani A: Analysis of hypertension in children post-renal transplantation. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol* 8 (5):570-573, 1994.
25. Gordjani N, Offner G, Hoyer PF y Brodehl J: Hypertension after renal transplantation in patients treated with cyclosporine and azathioprine. *Arch Dis Child* 65 (3):275-279, 1990.
26. Reyes A, Luque de Pablos A, Canals JM, Morales MD y Niembro E: Trasplante renal pediátrico e infecciones por virus del grupo Herpes. *An Esp Pediatr* 27, 2:89-93, 1987.
27. Bunchman TE, Nevins TE, Mauer SM y Chavers BM: Viral complications of OKT3 monoclonal antibody therapy in children undergoing renal transplantations. *Transplant Proc* 21 (1 pt 2), 1761-1762, 1989.
28. Senguttuvan P, Cameron JS, Hartley RB, Rigden S, Chantler C, Haycock G, Williams DG, Ogg C y Koffman G: Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in transplanted kidneys: analysis of incidence and risk factors in 59 allografts. *Pediatr Nephrol* 1990, 4 (1):21-28.
29. Ortuño J: Ventajas e inconvenientes del trasplante renal de vivo. *Nefrología* 1994, vol. XIV, n.º 3, 272-279.