

Pediatric kidney transplantation: a single center experience in a middle-income country

Nataly Chavarriaga¹, Omar Plazas¹, Laura Niño-Serna², Juan Jose Vanegas³, Carolina Ochoa³, Catalina Vélez³.

ORCID ID

- Nataly Chavarriaga Ruiz: 0000-0001-5168-6012 Nataly.chavarriaga@udea.edu.co
- Omar Julian Plazas Ariza: 0000-0002-3581-2928 julian.plazas@udea.edu.co
- Laura Niño Serna: 0000-0001-7650-6057 fernanda.nino@udea.edu.co
- Juan-José Vanegas Ruiz: 0000-0002-0734-0986 juanjvanegas@gmail.com
- Carolina-Lucia Ochoa Garcia: 0000-0003-3706-8159 caro8ag@gmail.com
- Catalina Vélez Echeverri: 0000-0002-2904-3392 velez.catalina0@gmail.com

1. Residentes de Nefrología Pediátrica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
3. Nefrólogo Pediatra, Hospital Pablo Tobón, Medellín, Colombia

Correspondencia: fernanda.nino@udea.edu.co

RESUMEN:

El trasplante renal es el tratamiento de elección en los niños con enfermedad renal crónica terminal. Este estudio analiza el impacto del manejo basado en la evolución clínica de los pacientes trasplantados en una institución de referencia en la ciudad de Medellín.

Métodos. Es un estudio descriptivo en pacientes menores de 18 años trasplantados en el Hospital Pablo Tobón Uribe entre 2007 a 2019.

Resultados. Se hicieron 72 trasplantes renales pediátricos, la mediana de edad fue de 12 años (RIC 9-15), 95.8% recibieron aloinjerto de donante cadavérico, el 16.8% obtuvieron un trasplante anticipado. La media del tiempo de isquemia fría fue de 15 horas (DE +/- 6.6 horas) y de isquemia caliente una mediana de 35 minutos (RIC: 30-40 minutos). En las pruebas de HLA, el 44.4% tenían 5 incompatibilidades. La terapia de inducción más usada fue timoglobulina 50% y el protocolo de inmunosupresión de mantenimiento más usado fue prednisolona-tacrolimus-azatioprina en 51.4%. 31.9% de los pacientes presentó mínimo un rechazo, 56.9% presentó rechazo celular agudo, en una mediana de 8 meses (RIC 2-24). Las infecciones oportunistas se presentaron en 44% en el periodo tardío, la mayoría por Citomegalovirus (21%) y poliomavirus (12%). La supervivencia del injerto al año fue 85% y a los 10 años de 60%.

Conclusiones La naturaleza retrospectiva del estudio puede haber influido en los resultados. Las tasas de complicaciones inmunológicas, infecciosas y otras son similares a las experimentadas en otras regiones en desarrollo y desarrolladas. Se espera que los resultados mejoren con una mayor atención al cumplimiento de la medicación y una estrecha vigilancia del aloinjerto.

KEYWORDS: pediatric kidney transplant, allograft, HLA, chronic kidney disease

Abbreviations: Trasplante renal (TR), enfermedad renal crónica terminal (ERCT), donante vivo (DV), glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), glomerulopatías, anomalías renales congénitas (CAKUT), TORCH (Toxoplasma, rubeola, citomegalovirus y herpes simple), disfunción del injerto (DI), función retardada del injerto (FRI), incompatibilidades (IC), enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD), Rango intercuartílico (RIC), desviación estándar(DE), prednisolona (PDN), tacrolimus (TAC), azatioprina (AZA), micofenolato (MF), ciclosporina (CsA), timoglobulina (TG), inhibidor de calcineurina (CNI), rechazo celular agudo (RCA), disfunción crónica del injerto (DCI), citomegalovirus (CMV), Virus Epstein Barr (VEB), hipertensión arterial (HTA), Efficacy Limiting Toxicity Elimination (ELITE), CERTAIN (Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative), glomerulonefritis (GN)

Introducción

El trasplante renal (TR) es el principal tratamiento para la mayoría de los niños con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) (1). La progresión de esta enfermedad puede ser devastadora por su morbilidad extensiva a varios órganos, con implicaciones en la calidad de vida y mortalidad (2, 3). La sobrevida entre los receptores pediátricos de aloinjertos ha mejorado significativamente en las dos últimas décadas como resultado de la mejoría en las técnicas quirúrgicas y los tratamientos inmunológicos (3). Como resultado de la inmunosupresión, la tasa de sobrevida de los pacientes aumentó a 90% y la del injerto alrededor del 80% (4). La prevalencia de ERC en la población colombiana para el año 2019 fue de 925.996 casos, de los cuales en estadio 5 se encontraban 348 pacientes pediátricos

menores de 19 años de edad (5). En Colombia, desde hace 40 años se crearon programas para la realización de trasplante renal en adultos. Para el año 2020, 36 pacientes pediátricos recibieron en nuestro país un trasplante renal, 33% de donante vivo y 2 casos recibieron trasplante de hígado y riñón (6). La lista de espera para trasplante renal ha presentado un incremento anual del 20 al 25% (7).

En Estados Unidos en el año 2018 se hicieron 21.167 trasplantes renales, de los cuales el 4.8% fueron en menores de 18 años, siendo de estos el 85% de donante cadavérico (DC) y el 15% de donante vivo (DV) (8), con una sobrevida a 10 años del injerto que supera el 60% (9). En Chile, país latinoamericano de ingresos altos, se reportó una sobrevida del injerto a 5 años de 71% en niños receptores de donante vivo y de 70% para donante cadavérico (10) entre 1989 y 1999, con un aumento entre el 2001 y 2003 por el cambio en la inmunosupresión a 92% (11). En Argentina (12) y Brasil (13), países de economía similar a la de Colombia, reportaron una sobrevida a los 5 años de 86.2% y 97% con donante vivo y 77.6% y 93% con donante cadavérico respectivamente.

En una revisión previa de nuestro grupo de trasplante pediátrico evaluando un solo esquema de inmunosupresión se encontró una sobrevida del injerto a 5 años del 85 % (14), pero hay poca información con relación a la sobrevida a largo plazo del aloinjerto en Colombia en pediatría y en Latino América. En Colombia se realizaron 932 trasplantes de riñón en 2019 y en el 2018 865, de los cuales 53 (6%) fueron en menores de 18 años (15).

Varios factores pueden ser determinantes para los resultados del trasplante renal en niños, entre estos el estado nutricional previo al trasplante, el potencial de recurrencia de enfermedades como las nefropatías por glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS), por inmunoglobulina A y la hiperoxaluria que son más frecuentes en esta población (16) y las complicaciones que se relacionan con disfunción del injerto (17), resaltando la importancia

de un adecuado seguimiento que en ocasiones en países con bajos y medianos ingresos no se logra de forma adecuada (18).

El objetivo principal de este estudio fue describir la experiencia de un grupo de pacientes trasplantados renales pediátricos en un centro hospitalario de referencia, sus características demográficas, tasa de sobrevida del injerto y terapia inmunosupresora en un periodo de 12 años en un centro de referencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio cross-sectional con recolección de retrospectiva de la información a partir de historias clínicas. Se incluyeron todos los pacientes pediátricos (<18 años) a quienes se les realizó TR en nuestro centro entre 2007 y 2019. No se excluyeron pacientes. La etiología de enfermedad renal se categorizó como glomerulopatías, anomalías renales congénitas (CAKUT), síndrome Prune Belly, vejiga neurogénica y síndrome de TORCH (Toxoplasma, rubeola, citomegalovirus y herpes simple).

La supervivencia se determinó como el tiempo en días entre el trasplante renal y la muerte del paciente o el último seguimiento. La sobrevida del injerto censurada por muerte se definió por el tiempo entre la fecha del trasplante y disfunción del injerto (DI) (por requerimiento de retrasplante o de diálisis) o último día de seguimiento con injerto funcionante, censurando por muerte a la finalización del estudio. La función retardada del injerto (FRI) se definió como la necesidad de diálisis en la primera semana posterior al trasplante.

Se realizó la recolección de la información en un formulario en Excel previamente diseñado y ajustado luego de realizar una prueba piloto.

Se incluyeron variables demográficas, clínicas y paraclínicas (tipo de donante, número de incompatibilidades (IC), HLA, tiempo de isquemia fría y caliente, inmunosupresión de inducción y de mantenimiento, función renal medida por depuración de creatinina estimada por fórmula de Schwartz o CKDEPI en los que cumplieron más de 18 años durante el seguimiento, complicaciones quirúrgicas, infecciosas o enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD), DI, rechazo del injerto renal, recaída de la enfermedad primaria, pérdida del injerto, tiempo de la pérdida y causa). Para los menores de 5 años se evaluaron las medidas antropométricas desde la implantación del injerto con peso/talla, talla/edad y para los mayores con IMC/edad y talla/edad .

Análisis de datos

Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y proporciones; para las cuantitativas, se evaluó la normalidad y según esta se calcularon medida de tendencia central (mediana o media) con su respectiva medida de dispersión (Rango intercuartílico (RIC) o desviación estándar(DE)).

Se realizó un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier mediante el cual se estimó la supervivencia global del injerto, y para comparar la supervivencia según esquema de inmunosupresión (inducción y mantenimiento), infecciones oportunistas y número de rechazos se utilizó el log-rank test, considerando como estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05. Para el análisis de la información se utilizó el programa SPSS versión 20 (Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Entre 2007 y 2019, se incluyeron 72 pacientes. El rango de edad estuvo entre 1 y 15 años, con predominio en el sexo masculino. La etiología más frecuente de la ERCT fueron las CAKUT, de estas predominaron la displasia/hipoplasia renal en 9 pacientes (13%), seguida por la uropatía obstructiva en 8 pacientes (11%) y de las glomerulopatías, la focal y segmentaria en 11 pacientes (15%). Se realizó un trasplante renal anticipado en 12 (17%) pacientes. En la **tabla 1** se presentan las características basales de los pacientes. El promedio del tiempo de seguimiento postrasplante fue 57 ± 4 meses. La media de depuración de creatinina al momento del trasplante fue 10 ml/min/1.73 presentando una elevación del 82% a las 48 horas posterior al TR. Con respecto al HLA, 32 (44%) tenían en total 5 incompatibilidades, 34 (47%) tenían 3 en HLA I y 39 (54%) tenían 2 en HLA II.

El tiempo de isquemia fría fue en promedio 15 ± 6.6 horas y el de isquemia caliente tuvo una mediana de 35 minutos (RIC 30-40).

El protocolo inicial de inmunosupresión más usado fue prednisolona (PDN), tacrolimus (TAC) y azatioprina (AZA) y la terapia de inducción más usada fue la timoglobulina (TG), seguida por el alentuzumab, este último se usó hasta el año 2018 en que fue retirado del mercado. Durante el seguimiento a 12 pacientes (17%) se realizó cambio de la terapia de mantenimiento a PDN, TAC y micofenolato (MF), con una mediana de tiempo posterior al TR de 10.5 meses (RIC 2-42 meses); los cambios se realizaron por colitis eosinofílica en 1 paciente, por diabetes post trasplante en 2 pacientes y por recaída de GEFS en 5 pacientes. Se realizó un tercer cambio de terapia de mantenimiento en 5 pacientes por diabetes postrasplante, siendo el esquema más frecuente (40%) PDN, ciclosporina (CsA) y MF.

Con respecto a la evaluación nutricional, en el momento del trasplante se encontró en 53 pacientes (74%) una clasificación normal en el IMC/edad o peso/talla según la edad, 19 (26%) desnutrición aguda, de estos 15 (79%) moderada y 4 (21%) grave y 46 niños (64%)

presentaban talla baja para la edad. A los 12 meses de seguimiento postrasplante, 5 y 10 años, solo un paciente (1%) continuaba en desnutrición aguda moderada y ninguno en DNT grave, el resto presentaban un adecuado estado nutricional. Con relación a la talla, a los 5 años 14 pacientes (19%) continuaban con talla baja y a los 10 años 5 pacientes (7%).

Con respecto a las complicaciones, 41 pacientes (57%) presentaron rechazo celular agudo (RCA), siendo grado IA el 29% y grado IB el 25.8%. El rechazo agudo mediado por anticuerpos se presentó en 16 niños (22%) y el rechazo crónico en 2 pacientes (3%). La disfunción crónica del injerto (DCI) fue diagnosticada en 26 pacientes (36%), con una mediana de tiempo de 11 meses (RIC 3 - 60 meses). Las infecciones por gérmenes oportunistas se presentaron en 32 pacientes (44%) y de estos, 3 tuvieron una segunda complicación infecciosa (9%). La etiología infecciosa se confirmó con el aislamiento de un microorganismo en 34 pacientes (47%), siendo los virus los más frecuentes, entre estos el citomegalovirus (CMV) en 10 (29%), poliomavirus BK y Virus Epstein Barr (VEB) en 5 (15%) respectivamente. La etiología bacteriana se reportó en 10 pacientes (29%). Las complicaciones quirúrgicas se observaron en 5 pacientes (7%) (estenosis de vasos renales, trombosis venosa profunda iliaca y femoral común derecha, linfocèle, trombosis arterial y venosa renal).

En relación con las complicaciones cardiovasculares, la diabetes postrasplante se observó en 2 pacientes (3%). A los 6 meses la hipertensión arterial (HTA) continuaba en el 44% (n=29/65), dislipidemia 32% (n=17/53) y anemia en 32% (n=20/62). A los 12 meses la dislipidemia, HTA y la anemia se presentaron en un 19.5% (n=9/46), 46.7% (n=28/60) y 33.3% (n=17/56) respectivamente. A los 5 años la HTA tuvo un leve ascenso a 53.5% (n=15/28), dislipidemia 24% (n=6/22) y anemia 33.3% (n=8/24). A los 10 años la anemia se observó en el 25% (n=2/8), dislipidemia en 66.6% (n=6/9) e HTA en 70% (n=7/10).

La supervivencia del injerto presentó una mediana de 8 años (**Figura 1**), con una probabilidad de supervivencia del injerto al año, 5 y 10 años de 85%, 80% y 60% respectivamente, sin presentar diferencia significativa según la terapia de inducción ($p=0.57$) ni de mantenimiento ($p=0.27$). Respecto a la terapia de inducción, la sobrevida del injerto fue mayor en el grupo de pacientes inducidos con alentuzumab y daclizumab y con relación al esquema de mantenimiento la mejor sobrevida fue PDN-TAC-MF. La supervivencia del injerto fue significativamente mayor en los pacientes que no presentaron ningún rechazo comparado con los que presentaron un rechazo o más ($p=0.0002$), siendo del 100% a los 5 años en pacientes sin rechazo (**Figura 2**). La supervivencia del injerto no se relaciono con la presencia significativa de infecciones oportunistas ($p=0.73$), pero fueron más frecuentes en 14 pacientes (19.4%) que recibieron inducción con Timoglobulina y en 17 (24%) que recibieron el esquema de mantenimiento PDN-AZA-TAC. Se observó que 5 de 10 pacientes con CMV y 3 de 5 con poliomavirus BK perdieron el injerto y presentaron DI 6 de 10 con CMV y 5 de 5 con poliomavirus BK.

La pérdida del injerto ocurrió en 20 pacientes (28%), con una mediana de tiempo de pérdida del injerto de 24 meses (RIC 9 a 99.5 meses). Las causas más frecuentes de pérdida del injerto fueron en 6 pacientes (30%) glomerulopatía crónica del injerto, en 4 pacientes (20%) recaída de GEFS y en 3 (15%) por no adherencia al tratamiento inmunosupresor y algún tipo de rechazo respectivamente. Tres pacientes fallecieron, uno por hemorragia digestiva, otro por tromboembolismo pulmonar y otro no se conoció la causa por no haber fallecido en nuestra institución. La recurrencia de la enfermedad primaria sobre el injerto renal se observó en 6 pacientes (8%) y la presencia de PTLD en 3 (4%).

DISCUSIÓN

La experiencia de nuestro grupo de trasplante pediátrico a lo largo de 12 años mostró una sobrevida del injerto a 5 años similar a países latinoamericanos con ingresos socioeconómico parecido a nuestro país como Brasil (11, 19-21), siendo menor la sobrevida en nuestra población en relación con países desarrollados. La causa de esta diferencia puede estar asociado a mayor incidencia de disfunción vesical en el caso de tener como etiología primaria una uropatía y otra causa es la mala adherencia a los inmunosupresores secundario a la falta de entrega de estos a tiempo para evitar el rechazo del injerto (22).

Con relación a la realización del trasplante de manera anticipada, se encontró una mejoría comparativa en la supervivencia del aloinjerto y del paciente, similares a la reportadas en otras series con disminución en la mortalidad y en las tasas de DI, independiente de que sea DV o DC (22, 23) , y que se traduce en beneficios médicos y económicos (24), por lo que hacer una remisión temprana al equipo de trasplante es ideal (25).

La edad promedio de realización del TR concuerda con la edad descrita en otros grupos de TR a nivel mundial y en latinoamerica, con una mayor tasa de pacientes masculinos, lo que es frecuente en la epidemiología mundial (26, 27). La etiología más frecuente de ERCT fue CAKUT, siendo la causa mas descrita en la literatura. El impacto de la etiología es importante por el riesgo de recurrencia de la enfermedad primaria y requerimiento de intervenciones quirúrgicas (28, 29). La modalidad de diálisis más común pre-trasplante fue la diálisis peritoneal, lo que es favorable ya que esta modalidad se ha asociado a menor riesgo de FRI y mortalidad cardiovascular comparado con las altas tasas de complicaciones infecciosas de la hemodiálisis (30). El trasplante de DC es benéfico para niños en condiciones especiales y adicionalmente da la oportunidad de un segundo trasplante de DV (22). La mayoría de TR

fueron de DC, cifra que continua muy elevada, dado que los beneficios del DV son superiores en relación con la supervivencia del injerto.

La compatibilidad del HLA juega un rol importante en el pronóstico y se ha descrito en estudios recientes la disminución de la sobrevida del injerto asociada a IC HLA por el impacto que conlleva para futuros trasplantes, sobretodo en los pacientes con TR de más de 15 años. En nuestro estudio la mayoría presentaban 5 IC, lo que aumenta el riesgo de pérdida del injerto según el estudio de Foster y col, donde se observó que por cada IC del HLA entre el donante y el receptor, hay un incremento de aproximadamente 20% de pérdida del injerto a largo plazo (31-33). La evidencia ha demostrado que HLA clase II esta asociada con rechazo mediado por anticuerpos, particularmente IC con HLA DQ; aunque la mayoría de nuestros pacientes tenían mas IC HLA clase II, solo 2.8% presentaron rechazo mediado por anticuerpos (33-35).

En contexto del tiempo de isquemia del injerto, la isquemia fría fue elevada, lo que aumenta el riesgo de FRI en un 77% e independiente del factor de riesgo inmunológico debe ser considerada cada hora debido a que puede mejorar la sobrevida del paciente y del injerto (36, 37). Respecto al tiempo de isquemia caliente prolongado, Khan y col describieron que un tiempo de isquemia caliente hasta 45 minutos es seguro, razón por la cual en nuestro estudio este tiempo está en rango de seguridad para no presentar mayor riesgo de disfunción del injerto (38-40).

Hubo función temprana del injerto renal en la mayoría de nuestros pacientes, lo que apoya lo reportado por Simoneau y col quienes identificaron que al tener una recuperación de la función renal en los primeros 7 dias, predice una mejor sobrevida del injerto a largo plazo (41). 2.7% presentaron FRI, cifra que es baja según la incidencia en la edad pediátrica

reportada en otros estudios como en el de Grenda y col los que reportaron 4.9-6.9%(41, 42). Nuestros pacientes con FRI recuperaron posteriormente la función renal, sin pérdida del injerto, pero con DCI en uno por recaída de la enfermedad primaria y el otro paciente presentó no función primaria del injerto.

Respecto al protocolo de inducción, a la mayoría se administró TG, los cuales reducen las tasas de rechazo agudo, pero no se ha observado un efecto significativo en la sobrevida del injerto a 12 meses así como se observó en nuestro estudio (43, 44). Con la TG como el principal esquema de inducción no obtuvimos la misma respuesta en sobrevida como la que previamente reportábamos con antagonistas de receptores de Interleucina 2 (IL-2RA) (14), la cual también se describió en los resultados de De Souza (13). Para el caso de las terapias de mantenimiento, los esquemas asociados con TAC tienen una mejor sobrevida del injerto, descrito en otras en otros estudios como en el ensayo Efficacy Limiting Toxicity Elimination (ELITE)-Symphony (45, 46), donde se observó un descenso en el rechazo y en la pérdida del injerto. Sin lugar a duda, la ausencia de rechazo es un factor protector, en nuestro estudio se observó que tener desde un solo rechazo es determinante para la reducción de la sobrevida del aloinjerto. En el protocolo de mantenimiento se ha ido presentado una transición desde AZA a MF de acuerdo a sus mejores resultados (16), pero evitar los cambios entre las presentaciones genéricas de MF es fundamental (47). Respecto a la variabilidad de la respuesta entre pacientes probablemente se deba a polimorfismos genéticos (48) y solo ante eventos particulares importantes se debe considerar un cambio en el régimen de inmunosupresión (45, 49, 50). Entre los pacientes del estudio que tuvieron que cambiar su terapia de mantenimiento con inclusión de mTOR los resultados de seguimiento fueron subóptimos, ya que no se obtuvieron los efectos esperados estabilizando la tasa de filtración glomerular (51). No se aconseja realizar asociaciones entre los inhibidores de calcineurina y

los mTOR dado que en los grupos de este último se presenta más proteinuria y trastornos de la cicatrización de las heridas (52).

El seguimiento es importante para optimizar los resultados iniciales del trasplante (53), y evitar el deterioro de la función renal (54, 55) . El TR se asocia con varios riesgos por complicaciones (56), como el rechazo del aloinjerto renal (57), en que ante el ascenso de la creatinina sérica se debe realizar una biopsia (45) y su resultado orienta el tratamiento a seguir (58). En nuestros reportes un tercio de los pacientes presentó al menos un rechazo, de los cuales el más significativo fue el RCA, predominando los grados IA y IB, que tienen mejor pronóstico; Sin embargo, estos datos son mas elevados que los reportados en NAPRTCS en el 2010, donde se reportó que 45.6% presento al menos un episodio de RCA (59). Los mecanismos de pérdida de nefronas que determinan la disfunción del injerto (DI) son múltiples, entre ellos destacan el rechazo aloimmune y los relacionados con la inmunosupresión (60). En nuestra investigación la DCI se presentó en un tercio de los pacientes, lo que influyó en los resultados de sobrevida del aloinjerto, en presencia en un porcentaje significativo de rechazo mediado por anticuerpos.

Las complicaciones relacionadas con la inmunosupresión son significativas, en el caso de la terapia de inducción se ha encontrado particularmente que la asociación de un depletor de células T con un inhibidor de calcineurina (CNI) aumenta el riesgo de PTLD en alrededor 2.6% según el estudio por Voora y cols (18), la mayoría de estos casos relacionados con la infección por VEB, teniendo mayor prevalencia en niños por falta de inmunidad adquirida para VEB (45). Nuestros resultados relacionaron PTLD en un rango similar, que particularmente podría asociarse a tasas bajas de IgG positiva para VEB y a nuestros esquemas de inmunosupresión.

Las complicaciones infecciosas causan morbilidad significativa y son un riesgo en pacientes con terapia inmunosupresora (61, 62). En nuestro estudio se presentaron más casos de infecciones durante el periodo tardío, siendo más común la infección por CMV, muy parecido a los datos registrados en CERTAIN (Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative) en pacientes con régimen inmunosupresor con corticoesteroides en los primeros 3 años pos-trasplante, lo que se asoció a DI, observado también en nuestros pacientes (63, 64). Poliomavirus BK puede conllevar a nefropatía asociada, DI y pérdida del injerto. En este estudio se observó una incidencia baja (12%), respecto a la reportada por Britta y col de 37%, con una DI del 14%; sin embargo, la DI en nuestro estudio posterior a la infección fue del 100% y 60% perdieron el injerto (64, 65).

La terapia de inducción y de mantenimiento no se observó una diferencia significativa en la incidencia de infección como lo observó en el ensayo clínico de Thomas y col en pacientes de alto riesgo inmunológico y en el estudio de Orhan y col (66-68).

La recurrencia de la glomerulonefritis (GN) en el aloinjerto renal es una importante causa de pérdida prematura del trasplante, todos los subtipos de GN pueden potencialmente recurrir después del trasplante, con una prevalencia de glomerulonefritis recurrente entre el 3 y el 15%, especialmente en los pacientes con subtipos de alto riesgo como nefropatía IgA, GN membranosa idiopática, Glomeruloesclerosis focal y segmentaria y GN membranoproliferativa (69). En nuestro estudio la GN recurrente sobre el injerto renal se presentó dentro de ese rango descrito previamente por Lim y cols (69).

Respecto al crecimiento postrasplante, la talla baja fue persistente en el seguimiento a 10 años, lo que es reportado en registros de ESPN/ERA-EDTA, solo el 57% llegar a obtener una talla normal, siendo un factor importante si el TR es después de los 12 años por el tiempo

corto de crecimiento puberal acelerado lo que conlleva a una ganancia de talla puberal disminuida, además influenciado por la presencia de anemia, funcionalidad del injerto y el uso de corticoesteroides que interfiere con el eje hormona de crecimiento/Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (70, 71).

Kaydar y col identificaron que el 50% de los riesgos cardiovasculares en los jóvenes son la dislipidemia, hipertensión, hiperglicemia y sobrepeso, siendo la causa del 40% de los casos de mortalidad. De estos factores, la HTA persistió al año en el 46.7% de nuestros pacientes, lo que concuerda con los resultados de Kaydar (72, 73) . Aunque la prevalencia de estos factores de riesgo disminuye en los años siguientes al TR, estos pueden mantenerse elevados, particularmente si hay sobrepeso. En nuestros pacientes se observó la mejoría en el tiempo de la dislipidemia al año del TR(74). La anemia es muy común en los pacientes con ERCT y esta puede persistir después del TR (75). La prevalencia mundial a los 6 meses es de 35.5% y a los 12 meses 25%. Al compararla con nuestros resultados, la prevalencia es mayor a los 12 meses de seguimiento; Sin embargo, las complicaciones de la anemia a largo plazo no se han descrito en nuestro estudio(76, 77).

CONCLUSIÓN

En este estudio retrospectivo de un solo centro en Colombia se demuestra que la sobrevida del aloinjerto en el TR es similar a otros estudios de países con ingreso medio y una baja tasa de mortalidad. El tiempo de isquemia fría y caliente cortos son determinantes para disminuir el riesgo de DI como se observó en nuestro estudio. Las complicaciones infecciosas afectan la funcionalidad del injerto pudiendo llevar a pérdida, específicamente por CMV y poliomavirus BK; se debe evaluar la sobreinmunosupresión para disminuir el riesgo de infecciones oportunistas.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to address all our gratitude to the patients involved in the study and the medical team involved in their care.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to disclose.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(26):2654-62.
2. Cordinhã C, Rodrigues L, Carmo C, Gomes C, Macário F, Correia AJ, et al. Pediatric Kidney Transplantation: Experience of a Center Over 4 Decades. *Transplantation Proceedings*. 2019;51(5):1579-84.
3. Roach JP, Bock ME, Goebel J. Pediatric kidney transplantation. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2017;26(4):233-40.
4. García-García G, Harden P, Chapman J, representación del World Kidney Day Steering Committee e, Pkt L. El papel global del trasplante renal Grupo formado por: World Kidney Day (WKD), Día Mundial del Riñón (DMR), es una iniciativa conjunta de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Federación Internacional de Fundaciones Renales. WKD Steering Committee. *Hospital Sidney (Australia) Nefrología*. 2012;32(1):1-6.
5. Acuña L. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia 2019 Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). 2020.
6. RedDataINS. Informe Ejecutivo Red de Donación y Trasplantes. Colombia, Enero - Diciembre de 2020 Sistema Nacional de Información de la Red de Donación y Trasplantes ed: Instituto Nacional de Salud. Dirección de Redes en Salud Pública. Subdirección Red de Trasplantes y Bancos de Sangre. Grupo Red Donación y Trasplantes; 2021.
7. Rocio Arias Y, Salinas Nova MA, Ivo Montañó J. Criterios de Asignación para Trasplante Renal en Colombia 2018. 1-53 p.
8. Organ Procurement and Transplant Network. 2018.
9. Van Arendonk KJ, Boyarsky BJ, Orandi BJ, James NT, Smith JM, Colombani PM, et al. National trends over 25 years in pediatric kidney transplant outcomes. *Pediatrics*. 2014;133(4):594-601.
10. F C. **Trasplante renal en pediatría, una década de experiencia multicéntrica**. *Rev chil pediatr*. 2001;72.
11. Delucchi A, Ferrario M, Varela M, Cano F, Rodriguez E, Guerrero JL, et al. Pediatric renal transplantation: a single center experience over 14 years. *Pediatr Transplant*. 2006;10(2):193-7.
12. D C. Trasplante Renal 1998 - 2008. *Medicina Infantil*. 2009;16(2):118 - 25.
13. de Souza VC, Garcia CD, Pestana JM, Stopa Martins SB, Porini Custódio LF, Bittencourt V, et al. Collaborative Brazilian pediatric renal transplant registry (CoBrazPed-RTx): A report from 2004 to 2018. *Pediatr Transplant*. 2019;23(6):e13463.

14. Vélez-Echeverri C, Guerrero-Tinoco GA, Villafañe-Bermúdez DR, Nieto-Ríos JF, Serna-Higuaita LM, Serna-Campuzano A, et al. Alemtuzumab in paediatric kidney transplantation, five years' experience at the Pablo Tobón Uribe Hospital in Medellín, Colombia. *Nefrologia*. 2016;36(6):709-11.
15. M O. Informe Anual Red de Donación y Trasplantes. Año 2018. In: D.C., editor. Bogotá, D.C., Colombia.: Instituto Nacional de Salud; 2019.
16. Hebert SA, Swinford RD, Hall DR, Au JK, Bynon JS. Special Considerations in Pediatric Kidney Transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2017;24(6):398-404.
17. Taher A, Zhu B, Ma S, Shun A, Durkan AM. Intra-abdominal Complications After Pediatric Kidney Transplantation: Incidence and Risk Factors. *Transplantation*. 2019;103(6):1234-9.
18. Ali H, Soliman K, Daoud A, Elsayed I, Fülöp T, Sharma A, et al. Relationship between rabbit anti-thymocyte globulin and development of PTLD and its aggressive form in renal transplant population. *Ren Fail*. 2020;42(1):489-94.
19. Dávila FA. Análisis de supervivencia del trasplante renal (cohorte retrospectiva) In: Pareja MJ, editor.: Elsevier España, S.L.U.; 2016. p. 12-6.
20. Garcia C, Pestana JM, Martins S, Nogueira P, Barros V, Rohde R, et al. Collaborative Brazilian Pediatric Renal Transplant Registry (CoBrazPed-RTx): A Report From 2004 to 2013. *Transplant Proc*. 2015;47(4):950-3.
21. Osorio-Arango K, Beltrán-Durán M, Arias-Murillo Y, Prieto F, Robayo A. Survival in renal transplant recipients in Colombia, 2008-2012. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2017;37(2):175-83.
22. Iyengar A, McCulloch MI. Paediatric kidney transplantation in under-resourced regions-a panoramic view. *Pediatr Nephrol*. 2021.
23. Kim HY, Choi JY, Kwon HW, Jung JH, Han M, Park SK, et al. Comparison of Clinical Outcomes Between Preemptive Transplant and Transplant After a Short Period of Dialysis in Living-Donor Kidney Transplantation: A Propensity-Score-Based Analysis. *Ann Transplant*. 2019;24:75-83.
24. Gourlay W. Preemptive Kidney Transplantation: What's the Hold Up? *Transplantation*. 2018;102(7):1035-6.
25. Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney international*. 2016;90(5):1100-8.
26. Sethi SK, Sinha R, Rohatgi S, Kher V, Iyengar A, Bagga A. Pediatric renal transplant practices in India. *Pediatric Transplantation*. 2017;21(3):1-5.
27. Lorent M, Foucher Y, Kerleau K, Brouard S, Baayen C, Lebouter S, et al. The EKITE network (epidemiology in kidney transplantation - a European validated database): an initiative epidemiological and translational European collaborative research. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):365.
28. Fadel FI, Bazaraa HM, Badawy H, Morsi HA, Saadi G, Abdel Mawla MA, et al. Pediatric kidney transplantation in Egypt: Results of 10-year single-center experience. *Pediatric Transplantation*. 2020;24(6):e13724.
29. Winterberg PD, Garro R. 37 - Kidney Transplantation in Children. In: Knechtle SJ, Marson LP, Morris PJ, editors. *Kidney Transplantation - Principles and Practice (Eighth Edition)*. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 633-69.
30. Jain D, Haddad DB, Goel N. Choice of dialysis modality prior to kidney transplantation: Does it matter? *World J Nephrol*. 2019;8(1):1-10.
31. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Smith JM, Hanley JA. Impact of HLA mismatch at first kidney transplant on lifetime with graft function in young recipients. *Am J Transplant*. 2014;14(4):876-85.
32. Trnka P, McTaggart SJ, Francis A. The impact of donor/recipient age difference and HLA mismatch on graft outcome in pediatric kidney transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2018;22(7):e13265.
33. Williams RC, West LJ, Opelz G. The Risk of Failure With HLA Mismatch and Recipient Age in First Pediatric (<18 years) Kidney Transplants. *Transplantation Direct*. 2018;4(7):e365.
34. Kim JJ, Fuggle SV, Marks SD. Does HLA matching matter in the modern era of renal transplantation? *Pediatric Nephrology*. 2021;36(1):31-40.
35. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Hanley JA. Relative importance of HLA mismatch and donor age to graft survival in young kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96(5):469-75.
36. Melih KV, Boynuegri B, Mustafa C, Nilgun A. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2019;51(4):1096-100.

37. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney International*. 2015;87(2):343-9.
38. Khan TFT, Ahmad N, Serageldeen AS, Fourtounas K. Implantation Warm Ischemia Time in Kidney Transplant Recipients: Defining Its Limits and Impact on Early Graft Function. *Annals of Transplantation*. 2019;24:432-8.
39. Feuille B, Cormier L, Frimat L, Kessler M, Amrani M, Mangin P, et al. Kidney warming during transplantation. *Transplant International*. 2003;16(5):307-12.
40. Pupka A, Chudoba P, Patrzalek D, Janczak D, Szyber P. The modification of renal transplantation with the usage of own polyethylene receptacle. *Polimery w medycynie*. 2003;33(3):33-7.
41. Simoneau E, Hassanain M, Doi S, Hebert M, Metrakos P, Tchervenkov J. Kidney Function Recovery By Creatinine Clearance Slope Early Post-Transplantation Predicts Long-Term Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplants.: Abstract# C1828. *Transplantation*. 2014;98:588.
42. Grenda R. Delayed graft function and its management in children. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(7):1157-67.
43. Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP, Besse T, Berthoux F, Alamartine E, et al. Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 2001;72(6):1050-5.
44. Ali H, Soliman KM, Shaheen I, Kim JJ, Kossi ME, Sharma A, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin (rATG) versus IL-2 receptor antagonist induction therapies in tacrolimus-based immunosuppression era: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(4):791-802.
45. Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(6):866-79.
46. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2562-75.
47. van Gelder T, Hesselink DA. Mycophenolate revisited. *Transpl Int*. 2015;28(5):508-15.
48. Na Takuathung M, Sakuludomkan W, Koonrunsesomboon N. The Impact of Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mycophenolic Acid: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Pharmacokinet*. 2021.
49. Hiramoto LL, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO, Felipe CR. Tolerability of mycophenolate sodium in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(6):1548-58.
50. Shihab F, Qazi Y, Mulgaonkar S, McCague K, Patel D, Peddi VR, et al. Association of Clinical Events With Everolimus Exposure in Kidney Transplant Patients Receiving Low Doses of Tacrolimus. *Am J Transplant*. 2017;17(9):2363-71.
51. Pape L, Ahlenstiel T. mTOR inhibitors in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(7):1119-29.
52. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, McMullan C, Gabardi S, et al. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1321-36.
53. Foroutan F, Friesen EL, Clark KE, Motaghi S, Zyla R, Lee Y, et al. Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(11):1642-50.
54. Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):174.
55. Filiponi TC, Requião-Moura LR, Tonato EJ, Carvalho de Matos AC, E Silva-Filho AP, de Souza Durão Junior M. Hospital Admission following Acute Kidney Injury in Kidney Transplant Recipients Is Associated with a Negative Impact on Graft Function after 1-Year. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138944.
56. Deirdre Sawinski M, and Simin Goral, MD. Diagnosis and Therapy of Graft Dysfunction. In: elsevier, editor. *Kidney Transplantation - Principles and Practice*. 8th ed2018. p. 605-20e4.
57. Hanssen O, Ericum P, Lovinfosse P, Meunier P, Weekers L, Tshibanda L, et al. Non-invasive approaches in the diagnosis of acute rejection in kidney transplant recipients. Part I. in vivo imaging methods. *Clinical Kidney Journal*. 2017;10(1):97-105.
58. Cooper JE. Evaluation and Treatment of Acute Rejection in Kidney Allografts. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(3):430-8.

59. Sert I, Yavascan Ö, Tugmen C, Kara OD, Kilinc S, Dogan SM, et al. A retrospective analysis of long-term graft survival in 61 pediatric renal transplant recipients: a single-center experience. *Ann Transplant.* 2013;18:497-504.
60. Höcker B, Tönshoff B. Treatment strategies to minimize or prevent chronic allograft dysfunction in pediatric renal transplant recipients: an overview. *Paediatr Drugs.* 2009;11(6):381-96.
61. Scaggs Huang FA, Danziger-Isakov L. Infectious disease risks in pediatric renal transplantation. *Pediatric Nephrology.* 2019;34(7):1155-66.
62. Ginevri F, De Santis R, Comoli P, Pastorino N, Rossi C, Botti G, et al. Polyomavirus BK infection in pediatric kidney-allograft recipients: a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches. *Transplantation.* 2003;75(8):1266-70.
63. Höcker B, Zencke S, Krupka K, Fichtner A, Pape L, Dello Strologo L, et al. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Renal Transplantation and the Impact of Chemoprophylaxis With (Val-)Ganciclovir. *Transplantation.* 2016;100(4):862-70.
64. McCaffrey J, Bhute VJ, Shenoy M. CMV, EBV, JCV and BKV infection and outcome following kidney transplantation in children initiated on a corticosteroid-minimisation immunosuppressive regimen. *Pediatric Nephrology.* 2021.
65. Höcker B, Schneble L, Murer L, Carraro A, Pape L, Kranz B, et al. Epidemiology of and Risk Factors for BK Polyomavirus Replication and Nephropathy in Pediatric Renal Transplant Recipients: An International CERTAIN Registry Study. *Transplantation.* 2019;103(6):1224-33.
66. Thomas PG, Woodside KJ, Lappin JA, Vaidya S, Rajaraman S, Gugliuzza KK. Alemtuzumab (Campath 1H) induction with tacrolimus monotherapy is safe for high immunological risk renal transplantation. *Transplantation.* 2007;83(11):1509-12.
67. Thiyagarajan UM, Ponnuswamy A, Bagul A. Thymoglobulin and Its Use in Renal Transplantation: A Review. *American Journal of Nephrology.* 2013;37(6):586-601.
68. Deniz Kara O, Dincel N, Kaplan Bulut I, Ozdemir K, Yilmaz E, Gun ZH, et al. Infectious Complications in Pediatric Renal Transplant Patients 2014.
69. Lim WH, Shingde M, Wong G. Recurrent and. *Front Immunol.* 2019;10:1944.
70. Harambat J, Cochat P. Growth after renal transplantation. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2009;24(7):1297-306.
71. Bonthuis M, Groothoff JW, Ariceta G, Baiko S, Battelino N, Bjerre A, et al. Growth Patterns After Kidney Transplantation in European Children Over the Past 25 Years. *Transplantation.* 2019:1-.
72. Terrace JD, Oniscu GC. Paediatric obesity and renal transplantation: current challenges and solutions. *Pediatric Nephrology.* 2016;31(4):555-62.
73. Kaidar M, Berant M, Krauze I, Cleper R, Mor E, Bar-Nathan N, et al. Cardiovascular risk factors in children after kidney transplantation--from short-term to long-term follow-up. *Pediatr Transplant.* 2014;18(1):23-8.
74. Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, Roodnat JI, Mallat MJ, Borm G, et al. Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20-year follow-up. *Transplantation.* 2011;91(8):869-74.
75. Schechter A, Gafter-Gvili A, Shepshelovich D, Rahamimov R, Gafter U, Mor E, et al. Post renal transplant anemia: severity, causes and their association with graft and patient survival. *BMC Nephrology.* 2019;20(1):51.
76. Krischock LA, van Stralen KJ, Verrina E, Tizard EJ, Bonthuis M, Reusz G, et al. Anemia in children following renal transplantation--results from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(2):325-33.
77. Galutira PJ, Del Rio M. Understanding renal posttransplantation anemia in the pediatric population. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2012;27(7):1079-85.

Table 1. Características basales de los niños con trasplante renal

Característica	N (%)
Género	
Hombres	41 (57)
Edad años, mediana (RIC)	12 (9-15)
Diagnóstico primario	
CAKUT	27 (38)

Glomerulopatías	25 (35)
Desconocido	14 (19)
Otras*	6 (8)
Número de trasplantes	
1	66 (92)
2	6 (8)
Tipo de donante	
Vivo	3 (4)
Cadáverico	69 (96)
Terapia de reemplazo renal	
Diálisis peritoneal	36 (50)
Hemodiálisis	14 (19)
Diálisis peritoneal y hemodiálisis	5 (7)
Ninguno	17 (24)
Inducción	
Alentuzumab	22 (30)
Basiliximab	10 (14)
Daclizumab	4 (6)
Timoglobulina	36 (50)
Inmunosupresión inicial	
Inhibidores de calcineurinas	
Tacrolimus	63 (88)
Ciclosporina	8 (11)
Ninguno	1 (1)
Agentes antiproliferativos	
Azathioprine	42 (58)
Mycophenolic acid	30 (42)
Prednisone	72 (100)
Mortalidad	3 (4)

RIC: rango intercuartílico. DE: desviación estándar. PDN: Prednisolona. CsA: ciclosporina. AZA: azatioprina. TAC: tacrolimus. MF: micofenolato. * Síndrome Prune Belly, vejiga neurogénica y síndrome de TORCH.

Tabla 2. Complicaciones cardiovasculares en el seguimiento postrasplante

<i>Tiempo</i>	HTA (n)	Anemia (n)	Dislipidemia (n)
6 meses	44% (29/65)	32% (17/53)	32% (20/62)
12 meses	46.7% (28/60)	33.3% (17/56)	19.5% (9/46)
5 años	53.5% (15/28)	33.3% (8/24)	24% (6/22)

10 años	70% (7/10)	25% (n=2/8)	66% (6/9)
----------------	------------	-------------	-----------

Figura 1. Supervivencia del injerto global

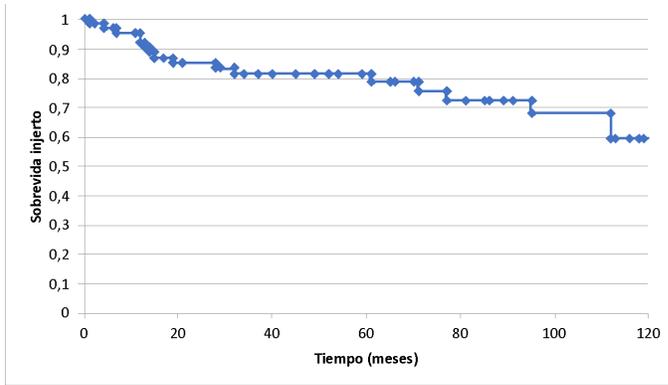


Figura 2. Supervivencia del injerto según el número de rechazos

Graft loss due to rejection

