

Trasplante renal en Pediatría

M.^a Luisa Matoses Ruipérez⁽¹⁾, Carlota Fernández Cambor⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Nefrología Infantil. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

⁽²⁾Servicio de Nefrología Infantil. Hospital La Paz. Madrid

Matoses Ruipérez ML, Fernández Cambor C. Trasplante renal en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:493-508.



RESUMEN

El trasplante renal es la técnica renal de sustitución de elección en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica avanzada. El estudio pretrasplante es clave para el buen funcionamiento del injerto y debe iniciarse cuando el filtrado glomerular baje de 30 ml/min/1,73 m² para la diálisis. Los avances en la inmunosupresión y en el cuidado del paciente pediátrico han aumentado tanto la supervivencia del paciente como del injerto, disminuyendo la incidencia de episodios de rechazo agudo. El rechazo humoral y las infecciones virales son las complicaciones principales que afectan a la supervivencia del injerto. El trasplante renal de donante vivo obtiene mejores resultados a largo plazo.

Palabras clave: trasplante renal, enfermedad renal crónica avanzada, rechazo agudo, tratamiento inmunosupresor.

Pediatric kidney transplantation

ABSTRACT

Kidney transplantation is the preferred renal replacement therapy for pediatric patients with end-stage kidney disease. Pretransplant evaluation is a key component for a successful transplant in the pediatric recipient and it should be started once the estimated glomerular filtration rate declines to less than 30 ml/min/1,73 m² to avoid dialysis. Advances in immunosuppressive therapy and in the care of young patients have improved kidney allograft and patient survival and reduced the incidence of episodes of acute rejection. Humoral rejection and viral infections are the major complications that affect the outcome of kidney transplantation. The results of kidney transplantation with a living donor are superior to those with a deceased donor.

Key words: kidney transplantation, end-stage chronic kidney disease, acute rejection, immunosuppressive therapy.

1. INTRODUCCIÓN

Existen distintas alternativas terapéuticas para el niño con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada cuando ya no es suficiente el tratamiento conservador: hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal (TR). El TR es la modalidad de elección, ya que proporciona mejor calidad de vida y mayor supervivencia al receptor.

2. INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

El objetivo del tratamiento en el trasplante es conseguir la modificación de la respuesta inmune del receptor para que acepte como propio un órgano extraño.

2.1. Sistema HLA

La mayoría de genes implicados en la respuesta inmune se localizan en el cromosoma 6, en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), que incluye los genes de los antígenos humanos de los leucocitos (sistema HLA).

La importancia de las moléculas del sistema HLA radica en tres aspectos:

- Se expresan en la superficie de las membranas celulares y, por tanto, son de fácil acceso tanto para los anticuerpos que las reconozcan como para los linfocitos T (LT) citotóxicos.
- Son las más polimórficas del organismo, con cientos de alelos para cada uno de sus *locus*.
- Su función fisiológica es ser reconocidas por los receptores de los LT.

Hay dos clases de moléculas o antígenos HLA:

- Los antígenos HLA de clase I (HLA A, B y C), que se expresan en la superficie de casi todas las células nucleadas y son la principal diana de los LT citotóxicos.
- Los antígenos HLA de clase II (HLA DP, DQ y DR), que se expresan solo en las células presentadoras de antígeno (APC) y en células endoteliales activadas, las cuales pueden actuar como APC, con capacidad para activar a los LT CD4+ o colaboradores.

Para la clasificación de los centenares de alelos existentes, inicialmente se definieron las identidades serológicas que permitían agruparlos atendiendo a su reconocimiento por un mismo aloanticuerpo (por ejemplo: A11, B27, DR3). Actualmente su identificación mediante técnicas de hibridación del ADN ha permitido un conocimiento más exhaustivo y una nueva nomenclatura (por ejemplo, B*27:02:01). La frecuencia de determinados antígenos varía en función de la raza (por ejemplo, el 50% de la raza caucásica tienen HLA-A2).

2.2. La respuesta alógena en el TR

Se basa en tres puntos: reconocimiento de aloantígenos, activación de linfocitos específicos y respuesta efectora.

Las células presentadoras de antígenos (APC) son un grupo de células que, tras procesar los antígenos extraños, los presentan asociados a sus propios antígenos HLA de clase II de membrana frente a los LT, para que estos los reconozcan. Por ello, las incompatibilidades HLA de clase II en el trasplante son muy importantes, ya que las células APC del donante podrán

presentar de forma directa sus moléculas HLA a los LT del receptor (presentación antigénica directa). Otras proteínas del donante van a ser presentadas mediante las APC del receptor (presentación antigénica indirecta). Los antígenos HLA son los únicos que tienen las dos vías de presentación: la indirecta, que comparten con los patógenos, y la directa, que es exclusiva de las moléculas HLA. La activación de los LT provoca una cascada de reacciones celulares y humorales que constituyen la llamada **respuesta efectora**, responsable del rechazo del órgano.

2.3. Estudios inmunológicos del donante (D) y el receptor (R)

2.3.1. Grupo sanguíneo ABO

En todos los casos debe existir compatibilidad de grupo ABO entre donante y receptor. La realización de un trasplante ABO incompatible implica la aplicación de un protocolo específico.

2.3.2. Tipaje HLA

Previamente a su entrada en lista de espera, se procederá a identificar los antígenos HLA del receptor, con el fin de poder cuantificar el número de antígenos HLA compartidos entre el potencial donante y el receptor. De mayor a menor relevancia, los antígenos más destacados para establecer compatibilidad son: HLA-DR, B y A.

Además del complejo mayor de histocompatibilidad, existen otros sistemas menores, por lo que lo que teniendo una identidad HLA completa entre D y R, solo los TR entre gemelos idénticos pueden llevarse a cabo sin inmunosupresión.

2.3.3. Anticuerpos (Ac) anti-HLA

La sensibilización es el proceso por el cual se desarrollan anticuerpos frente a antígenos HLA; se puede deber a trasplantes previos, transfusiones de hemáties o plaquetas, gestaciones previas o desarrollo de un rechazo humoral agudo o crónico. Su existencia puede determinarse mediante dos técnicas:

- Citotoxicidad dependiente de complemento sobre panel (PRA-CDC): consiste en incubar suero del receptor en un panel de células (linfocitos) procedentes de múltiples individuos de su comunidad. Se expresa en porcentaje (%) y traduce la probabilidad de presentar una prueba cruzada (*cross-match*) positiva en una teórica oferta de TR con un donante de esa población.
- Determinación de anticuerpos anti-HLA en fase sólida (citometría/luminex) con dos posibilidades:
 - El *screening* o cribaje cuyo resultado indica la presencia o ausencia de IgG frente a uno o varios antígenos HLA, diferenciando entre clase I y clase II.
 - La determinación de anticuerpos frente a antígeno aislado (*single antigen*), en la que se valora la presencia en el suero del paciente de IgG específica frente a cada uno de los antígenos HLA conocidos y que permite definir la especificidad de la sensibilización.

2.3.4. Prueba cruzada (*cross-match*)

Esta prueba se realiza antes de la aceptación de un órgano para trasplantarlo a un determinado receptor, ya que detecta la presencia de

anticuerpos preformados en el receptor frente a antígenos del donante. Se realiza tanto para linfocitos T como B y se emplean dos técnicas: citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) o por citometría de flujo. La primera es la que se efectúa de forma urgente en el TR de donante fallecido; una prueba cruzada positiva por CDC sobre linfocitos totales contraindica el trasplante renal.

3. ESTUDIO DEL RECEPTOR

El estudio del receptor previo al trasplante va encaminado a conocer y minimizar los posibles riesgos. Se recomienda iniciar la preparación cuando el filtrado glomerular es <30 ml/min/1,73 m² para evitar, si es posible, su paso por diálisis. El resumen del estudio se incluye en la **Tabla 1**.

Es importante valorar los aspectos que se detallan a continuación.

3.1. La enfermedad renal primaria

- **Enfermedades con posibilidad de recurrencia:** la recurrencia de la enfermedad renal primaria causa un 5-15% de las pérdidas de injertos y es más frecuente en los retransplantes. Las enfermedades con mayor tasa de recurrencia son la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (sobre todo en >6 años), la glomerulonefritis membranoproliferativa y el síndrome hemolítico urémico atípico de causa genética (dependiendo del tipo de mutación asociada). En este grupo de enfermedades, el trasplante de donante fallecido no está contraindicado, mientras que la utilización de donante vivo debe valorarse individualmente con precaución y

el donante debe ser consciente del riesgo de recidiva.

- **Enfermedades estructurales:** constituyen la primera causa de ERC en el paciente pediátrico, y pertenecen a este grupo las uropatías obstructivas y la displasia renal. Previo al trasplante, esta patología debe estar correctamente estudiada desde el punto de vista urológico, incluyendo valoración urodinámica si hay sospecha de datos de disfunción vesical.
- **Enfermedades metabólicas o sistémicas:** hiperoxaluria, cistinosis, enfermedad de Fabry, etc. Requieren evaluación individual y mantener el tratamiento de la enfermedad en alguna de ellas tras el TR, para evitar, en lo posible, la progresión de la enfermedad o sus consecuencias sobre el injerto.
- **Enfermedades asociadas a otras patologías:** las enfermedades genéticas (poliquistosis, nefronoptosis, etc.) y las estructurales pueden coexistir con anomalías de otros órganos (alteraciones hepáticas, neurológicas, esqueléticas, oculares, etc.). No contraindican el TR, pero requieren evaluación individualizada.

3.2. El riesgo inmunológico

Permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar rechazo agudo o crónico e individualizar, en lo posible, el tratamiento inmunosupresor. La inmunología en los últimos años ha experimentado enormes avances y se han traspasado las barreras del grupo ABO y de la histocompatibilidad, lo que hace posible el trasplante ABO-incompatible (ABO-i) y el trasplante en pacientes hiperinmunizados

con protocolos inmunosupresores específicos. El trasplante se considera de mayor riesgo inmunológico.

3.3. El riesgo infeccioso

Hay que revisar el cumplimiento del calendario vacunal, confirmando que haya recibido todas las vacunas apropiadas para su edad (incluyendo antineumocócica, gripe anual y hepatitis A), fundamentalmente las de virus vivos (contra indicadas tras el trasplante), y comprobar que hayan alcanzado inmunidad. En el caso de vacunación frente a meningococo B, es obligatoria en pacientes esplenectomizados, en caso de tratamiento con eculizumab o en pacientes hiperinmunizados que vayan a recibir eculizumab en su protocolo de desensibilización, aunque son aconsejables para todos los receptores renales. Además, hay que conocer la situación serológica frente a determinados virus (**Tabla 1**) y se descartará infección tuberculosa. Es necesaria la exploración minuciosa de otros focos de infección, incluyendo la inspección dental.

3.4. La edad

Se han realizado TR en lactantes, pero en general se indica en niños a partir de los 18-24 meses y con un peso >8-10 kg (dependiendo de los criterios de cada centro), dada la dificultad en la técnica quirúrgica y el mayor riesgo de trombosis en los más pequeños. Los adolescentes se consideran un grupo de riesgo por la alta frecuencia de incumplimiento terapéutico.

3.5. Los grandes vasos abdominales

Mediante una ecografía-Doppler se confirmará la permeabilidad de los grandes vasos abdominales. Solo en algún caso complejo se necesitan otras técnicas diagnósticas.

Tabla 1. Estudio del receptor previo al trasplante renal

• Historia clínica. Valoración de la enfermedad renal primaria
• Exploración física: peso, talla, IMC, SC y PA
• Estado nutricional y desarrollo neurológico
• Grupo ABO y estudio inmunológico: tipaje HLA, PRA y anticuerpos anti-HLA clase I y II
• Estudio de coagulación y de trombofilia
• Hemograma y bioquímica general
• Inmunoglobulinas
• Despiñaje de tuberculosis (Mantoux o método IGRA)
• Serologías de CMV, EBV, toxoplasma, HAV, HBV, HCV, sarampión, rubeola, parotiditis, VVZ, herpes simple, herpes 6, parvovirus, VIH, <i>Strongyloides</i>
• Confirmación de que ha recibido el calendario vacunal completo + hepatitis A + antineumocócica + valorar antineumocócica (B y tetravalente)
• Radiografía de tórax, ECG y ecocardiograma
• Ecografía abdominal y ecografía-Doppler de grandes vasos abdominales; angio-TC si se detecta alguna anomalía vascular
• CUMS y valoración urológica
• Valoración psicológica
• Evaluación de otras comorbilidades, si coexisten

3.6. Otros riesgos

El riesgo psicosocial (sobre todo, la no adherencia al tratamiento), la valoración individual de riesgo trombótico, el riesgo cardiovascular, etc., requieren muchas veces un estudio multidisciplinar para garantizar al máximo la supervivencia del paciente e injerto.

4. ESTUDIO DEL DONANTE RENAL

Según datos de la ONT, en el año 2018 en España se realizaron un total de 3313 TR renales (adultos e infantiles), de los cuales el 91,2% procedían de donante fallecido y el 8,8% de

donante vivo, lo que supone un descenso con respecto a los años anteriores (en el año 2012 suponían el 14%). Entre los donantes fallecidos, aunque la fuente mayoritaria fue el donante en muerte encefálica, la proporción de donantes en asistolia está en constante aumento (28,3% del total).

Al igual que en el paciente adulto, en el TR infantil la mayor parte de los órganos proceden de donantes en muerte encefálica, aunque la actividad trasplantadora con donante vivo es superior a los centros de adultos: en el año 2017 fue del 27,3% (de los 69 trasplantes renales realizados en España, con distribución muy variable entre los distintos centros). En la edad pediátrica, el uso de donantes en asistolia sigue siendo excepcional.

4.1. Donante fallecido

En la mayor parte de las comunidades autónomas se considera al receptor pediátrico como prioritario frente al adulto y por ello los tiempos en lista de espera son mucho más cortos, y en algunos casos puede realizarse el trasplante en situación de prediálisis (30,3% en el año 2017).

La expectativa de vida del receptor infantil es superior a la del adulto por lo que la calidad del órgano a trasplantar debe ser óptima. Por ello no se aceptan los llamados “órganos de donantes marginales” o “de criterios expandidos” (edad <3 años o >55 años, donante con patología cardiovascular o nefropatía).

Ya se han utilizado anteriormente riñones procedentes de donantes en asistolia controlada en receptores pediátricos, por lo que puede tenerse en cuenta en pacientes donde la morbili-

dad por permanecer un largo tiempo en diálisis es considerable.

En la **Tabla 2** se indican los criterios de exclusión de un potencial donante.

4.2. Donante vivo

La utilización de riñones de donante vivo ha ido en aumento en los últimos años en España. En la edad pediátrica, el donante suele ser uno de los progenitores. Este tipo de donación no siempre es posible; las contraindicaciones más frecuentes son: incompatibilidad ABO (excepto aplicación de protocolo específico), sensibilización del receptor frente al potencial donante, detección de alguna enfermedad que limita la donación o incluso motivos sociales.

El objetivo general del estudio de la pareja donante-receptor es garantizar razonablemente que se den las condiciones de partida para obtener el fin perseguido: mejorar significativamente el pronóstico de supervivencia y rehabilitación del receptor, con un perjuicio mínimo o nulo para el donante. El principio predominante para el médico debe ser la protección del donante.

El procedimiento de estudio y aceptación de un potencial donante vivo (**Tablas 3 y 4**) se inicia con la anamnesis y exploración física y se acompaña de una serie de exploraciones complementarias obligatorias, a las que se suman una serie de exploraciones especiales dirigidas al estudio de riesgos específicos de cada individuo.

Una vez concluido el estudio, ha de aceptar al donante como válido un facultativo externo al acto del trasplante renal o el comité ético, ade-

más de aceptación por parte del resto de facultativos implicados (urólogos, nefrólogos, coordinación de trasplante). En caso de aceptación, una semana antes de la cirugía del TR se realiza la prueba cruzada definitiva por citometría de flujo, y como mínimo 24 horas antes de la cirugía se realizará el registro legal de la donación ante el juez, en presencia del donante, el nefrólogo, el urólogo y el coordinador. Cumplidos todos estos requisitos de forma adecuada, se puede proceder a la cirugía del trasplante.

Tabla 2. Criterios de exclusión de un potencial donante

Criterios absolutos de exclusión
• Serología positiva para VIH
• Infección por el virus HTLV I y II
• Infección aguda por tripanosoma cruz (enfermedad de Chagas)
• Enfermedad por priones (Creutzfeldt-Jakob, Kuru)
• Hidatidosis diseminada o con antecedentes recientes de resección quística
• Sepsis o infección diseminada no controlada
• Coagulación extravascular diseminada
• Enfermedad tumoral maligna con capacidad metastatizante (excepto ciertos tumores del SNC, cáncer cutáneo no-melanoma de bajo grado y carcinoma <i>in situ</i> de cérvix)
• Enfermedad renal crónica o nefropatía establecida con daño estructural
• Enfermedades hematológicas de causa desconocida (anemia aplásica, agranulocitosis)
• Encefalopatía o coma de origen desconocido como causa de la muerte
• Colagenosis y vasculitis
Criterios relativos de exclusión
• Donantes con infección por HBV o HCV (solo aceptado para receptores con PCR+)
• Edad del donante <3 años por peores resultados demostrados y mayor riesgo de trombosis del injerto
• Donante con isquemia caliente prolongada
• Daño renal agudo grave previo a la extracción
• Hipertensión arterial o diabetes <i>mellitus</i> establecidas

Tabla 3. Etapas de estudio de un potencial donante vivo

Primera fase: pruebas obligatorias
• Anamnesis. Antecedentes personales y familiares
• Exploración física completa
• Determinación múltiple de PA. Valorar MAPA
• Bioquímica general de sangre con metabolismo de hierro y lipograma
• Bioquímica de orina con aclaramiento de creatinina y valoración de proteinuria
• Sedimento de orina y urinocultivo. Cultivo de Löwenstein
• Estudio de coagulación
• Serologías HBV, HCV, VIH, CMV, EBV, toxoplasma, sífilis y Virus T linfotrópico (HTLV I-II)
• Mantoux
• HbA1c y, si procede, test de tolerancia a glucosa oral
• Grupo ABO y tipaje HLA
• Prueba cruzada donante/receptor
• Radiografía de tórax
• Ecografía abdominal
• ECG, ecocardiograma
• Angio-TC abdominal
• En mujeres: citología vaginal y mamografía; test de embarazo, si procede
• En varones: PSA
• Valorar estudios de autoinmunidad según enfermedad del receptor
• Opcionales (según procedencia del donante): <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Strongyloides</i> , malaria, esquistosomiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis
Segunda fase
• Repetición de analítica general de sangre y orina de fase previa
• Angio-TC abdominal
• Pruebas opcionales según riesgos específicos: ecocardiograma de estrés, monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), espirometría si tabaquismo, colonoscopia
• Valoraciones de especialistas
• Psicólogo: riesgo psicológico y afectivo
• Coordinador de trasplantes: riesgo social y aspectos legales
• Nefrólogo: verificación de idoneidad médica por parte de un médico externo al equipo de trasplante
• Urólogo: verificación de idoneidad quirúrgica
• Anestesiista: valoración de riesgo y estrategia anestésica

Tercera fase
• Comité de trasplante de vivo
Cuarta fase
• Juzgado
• Prueba cruzada trasplante inmediato (citometría de flujo)

Tabla 4. Contraindicaciones para el trasplante renal con donante vivo

• Edad <18 años o >55 años
• Hipertensión arterial (HTA) mantenida
• Obesidad con IMC >30 kg/m ²
• Diabetes
• Síndrome metabólico
• Enfermedad cardiovascular: coronariopatía, vasculopatía periférica, ACV
• FG <80 ml/min/1,73 m ²
• Albuminuria >30 mg/24 horas
• Neoplasias no curadas
• Serología positiva para HBV, HCV (salvo si receptor con PCR viral positiva)
• Serología positiva VIH
• Alteraciones estructurales renales o vasculares que imposibiliten la cirugía
• Enfermedad renal crónica
• Enfermedades sistémicas con riesgo de afectación renal: lupus eritematoso sistémico
• Enfermedades crónicas graves: EPOC, Crohn, colitis ulcerosa, etc.
• Infecciones activas: TBC, Chagas, paludismo, etc.

5. INMUNOSUPRESIÓN

El objetivo de la inmunosupresión (IS) es prevenir el rechazo agudo (RA), y los avances en este tratamiento han permitido disminuir su incidencia, además de contribuir a una mejor supervivencia a corto y largo plazo, tanto del injerto como del receptor. Por otro lado, conlleva múltiples efectos secundarios no deseables en la edad pediátrica (riesgo incrementado de

infecciones, tumores, nefrotoxicidad, retraso de crecimiento...).

El protocolo inmunosupresor cambia en función del riesgo inmunológico (si el paciente está hipersensibilizado, es un primer TR o no, compatibilidad HLA/ABO), características propias del donante y el receptor o riesgo de recurrencia de la enfermedad primaria, entre otros.

Se distinguen dos etapas: la fase de inducción, los primeros días del trasplante, donde el riesgo de rechazo agudo es mayor, y cuya intensidad disminuye progresivamente hasta llegar a la segunda etapa, la fase de mantenimiento, a los 6-12 meses del trasplante renal.

La estrategia más común se compone de la combinación de tratamiento de inducción (generalmente fármacos biológicos usados los primeros días del trasplante), y la triple terapia inmunosupresora convencional, que se suele componer de corticoides, un fármaco antiproliferativo y un fármaco anticalcineurínico.

Se pueden considerar otros protocolos de fármacos inmunosupresores (**Tabla 5**) en distintas circunstancias:

- Combinación de anticalcineurínicos y fármacos inhibidores de m-TOR, lo que permite minimizar los primeros, usados en ciertos pacientes con infecciones virales y procesos linfoproliferativos.
- Protocolos con retirada precoz o ausencia de corticoides para minimizar sus efectos deletéreos.
- Protocolos de desensibilización en pacientes de alto riesgo inmunológico (hiperimmunización).

Tabla 5. Fármacos inmunosupresores usado en el trasplante renal

<p>1. Tratamiento de inducción (uso intravenoso)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos monoclonales (basiliximab): antagonista del receptor IL2. Usado en pacientes con bajo riesgo inmunológico (primer trasplante, no sensibilizados). Buena tolerancia, bajo riesgo de infección • Anticuerpos policlonales (timoglobulina, ATGAM). Indicado en retrasplantes, pacientes de alto riesgo inmunológico • Nuevos agentes: belatacept, alemtuzumab; poco uso en Pediatría; mayor riesgo de tumores
<p>2. Fármacos anticalcineúricos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tacrolimus (TAC): de elección frente a la CSA por sus menor riesgo de efectos estéticos, dislipemia y mejor función a largo plazo del injerto, aunque presenta mayor riesgo de diabetes <i>mellitus</i> y neurotoxicidad. Existen tres fórmulas orales (cápsulas liberación rápida o granulada para suspensión cada 12 horas, cápsulas liberación retardada cada 24 horas) y preparación IV • Ciclosporina (CSA): de elección en el TR por SNCR con probabilidad de recidiva. Formulación oral apta para niños (jarabe y cápsulas) e intravenosa • Ambos fármacos son nefrotóxicos y de estrecho margen terapéutico (monitorizar niveles en sangre)
<p>3. Esteroides</p> <ul style="list-style-type: none"> • Múltiples efectos secundarios, se minimizan con la administración a días alternos
<p>4. Fármacos antiproliferativos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Micofenolato de mofetilo: amplio uso. Formulación oral (suspensión y comprimidos) e IV, fácil dosificación. Frecuentes efectos adversos gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal) y hematológicos (leucopenia, anemia) • Micofenolato sódico: mejor tolerancia digestiva; comprimidos (uso limitado en niños pequeños) • Azatioprina (VO o IV): escaso uso actual, en caso de contraindicación de micofenolato
<p>5. Inhibidores de mTor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de nefrotoxicidad e infecciones virales. Los efectos secundarios más habituales son aparición proteinuria <i>de novo</i> y dislipemia • Sirolimus (suspensión y comprimidos) • Everolimus (comprimidos): mayor uso actual por vida media más corta, mayor biodisponibilidad oral y mayor estabilidad metabólica

zados y trasplante ABO-i): la combinación de técnicas de aféresis (plasmaféresis, inmunoadsorción) con anticuerpos monoclonales (rituximab, eculizumab...) y gammaglobulinas.

6. CIRUGÍA DEL TRASPLANTE

La ubicación habitual del injerto renal es heterotópica en la cavidad peritoneal, en fosa ilíaca (preferentemente derecha) y de localización extraperitoneal.

Los vasos del injerto se anastomosan a los vasos abdominales del receptor según la edad y tamaño de este: en niños mayores, a vasos ilíacos externos; en niños pequeños, a vasos ilíacos comunes, y en los receptores de menor peso y talla, a aorta y vena cava. El uréter se une a la vejiga mediante técnica antirreflujo quirúrgico.

La nefrectomía de riñones propios (previa o en el mismo acto del trasplante) no suele ser necesaria, excepto en algunos casos: la proteinuria masiva / síndrome nefrótico congénito, pielonefritis recurrentes, hipertensión arterial de difícil control, falta de espacio para ubicar el trasplante (poliquistosis), poliuria masiva o existencia de nefrolitiasis con riesgo elevado de infección, entre otras.

El término isquemia fría hace referencia al tiempo en que el órgano es preservado en frío y abarca desde el inicio de la perfusión preextracción del órgano hasta que finaliza la anastomosis vascular y se revasculariza el injerto. Se recomienda que sea <24 horas. La isquemia fría prolongada y la posterior reperusión (daño isquemia-reperusión) condicionan un daño tisular que aumenta el riesgo de disfunción pre-

coz del injerto y también se correlaciona con una peor supervivencia.

El término isquemia caliente hace referencia al tiempo que transcurre entre el fallo circulatorio del donante y el inicio de la perfusión preextracción del órgano. En el caso del donante fallecido en muerte encefálica, este tiempo es de 0 minutos. En la donación de vivo, si la nefrectomía es por laparotomía abierta, suele ser <1 minuto, mientras que en la extracción laparoscópica es mayor, pero en general <5 minutos.

7. POSTRASPLANTE INMEDIATO

El término **postrasplante inmediato** comprende la primera semana postrasplante y se orienta a asegurar y optimizar la función del injerto y a prevenir, identificar y tratar precozmente las posibles complicaciones.

7.1. Monitorización en el postrasplante inmediato

- Es primordial controlar la situación hemodinámica del receptor, asegurando el control estricto del balance hídrico y de la diuresis horaria, ya que conseguir la volemia adecuada asegura la correcta perfusión del injerto, disminuyendo el riesgo de función retrasada y trombosis del injerto.
- Control de presión arterial, debe mantenerse en el p90-95 del rango de normalidad para garantizar la perfusión del injerto.
- Cuantificación y reposición de las pérdidas por drenaje de lecho quirúrgico. Si se objetiva un aumento de estas, debemos valorar la existencia de una complicación, como sangrado, fístula urinaria o linfocele.

- Profilaxis antitrombótica: aunque no existe consenso sobre su uso sistemático, se valorará inicio de profilaxis antitrombótica en las primeras 12-24 horas, individualizando en cada paciente el riesgo protrombótico (donantes o receptores pequeños, diferencia tamaño donante-receptor, pérdidas previas de injerto, hipercoagulabilidad...) frente al hemorrágico.
- Administración del tratamiento médico: administración de inmunosupresión por vía oral o intravenosa, profilaxis infecciosa, analgesia, medicación de protección gástrica y otros según la patología que asocie.
- Controles analíticos y de imagen periódicos:
 - Determinación de creatinina e iones en sangre y orina, inicialmente cada 3-4 horas.
 - Monitorización de los niveles séricos de inmunosupresores.
 - Monitorización de hemograma: para controlar datos de anemia o microangiopatía trombótica.
 - Ecografía-Doppler renal a las 24 horas o antes si hay datos de complicación: oligoanuria, no descenso de creatinina, datos de sangrado o microangiopatía, hipotensión, pérdidas excesivas por drenaje, etc.

7.2. Disfunción aguda precoz del injerto

Las principales causas que debemos considerar ante la oliguria/anuria o el retraso de la función del injerto, en primera semana postrasplante, incluyen:

- Obstrucción de vía urinaria o pinzamiento u obstrucción de la sonda vesical.
- Trombosis arterial o venosa primaria: Se trata de una complicación muy grave y en la mayor parte de los casos irreversible y que suele relacionarse con problemas técnicos quirúrgicos, pero también con compresión externa, hipercoagulabilidad (síndrome antifosfolípido, factores hereditarios de trombofilia...) o hipovolemia. Si se confirma trombosis vascular se ha de valorar una revisión inmediata en quirófano. Ante sospecha se valorará realizar renograma isotópico.
- Rechazo hiperagudo: está relacionado con la existencia de anticuerpos preformados donante-específicos o isoaglutininas ABO. En trasplante ABO compatible, con receptor no sensibilizado y prueba cruzada negativa es muy poco frecuente.
- Rechazo agudo celular o rechazo agudo humoral.
- Fuga urinaria: normalmente localizada a nivel de la anastomosis ureterovesical.
- Daño primario del injerto: relacionado con fallo de preservación del órgano o con isquemia prolongada o factores de donante (edad, cardiovascular).
- Toxicidad por fármacos. Considerar fundamentalmente la nefrotoxicidad aguda por anticalcineurínicos, con carácter hemodinámico funcional, dosodependiente y reversible; considerar también toxicidad por otros fármacos (AINE, aminoglucósidos...).
- Microangiopatía trombótica (MAT): puede ser expresión de recurrencia de SHU, toxicidad

por anticalcineurínicos o rechazo agudo humoral, entre otros.

- Hipovolemia: relacionada con reposición inadecuada de volumen, pero también con hemorragia, vasoconstricción o vasodilatación de origen farmacológico (anestésicos, liberación de citoquinas asociada a uso de anticuerpos policlonales...).
- Recurrencia de la enfermedad de base.
- Necrosis tubular aguda.

De manera práctica, si se ha descartado obstrucción, el estudio ecográfico o isotópico confirma adecuada vascularización del injerto, no hay datos de sangrado ni otras complicaciones quirúrgicas, se ha optimizado la situación hemodinámica, los anticuerpos anti-HLA son negativos, los niveles de IS están en rango terapéutico y no hay datos de MAT, la causa más probable para la disfunción es la necrosis tubular aguda, y puede mantenerse una actitud expectante con manejo conservador, valorando la realización de biopsia renal si no hay datos de mejoría en una semana, aunque debe considerarse adelantarla en algunos casos específicos: riesgo de recidiva de la enfermedad de base, riesgo de depósito de oxalato (hiperoxaluria) o riesgo de rechazo humoral (anticuerpos anti-HLA preformados, segundo trasplante, trasplante ABO incompatible), entre otros.

8. COMPLICACIONES INMUNOLÓGICAS: RECHAZO

8.1. Rechazo agudo

El término rechazo agudo se define como un deterioro agudo de la función del injerto, asociado a unos determinados hallazgos anatomopato-

lógicos. Aunque con la IS actual su incidencia ha disminuido (sobre todo el rechazo celular), sigue siendo una de la causa principales de disfunción crónica del trasplante renal y por tanto de la disminución de la supervivencia del injerto.

Son factores de riesgo para el desarrollo de rechazo: la sensibilización previa (presencia de anticuerpos anti-HLA donante específicos (DSA pretrasplante), la aparición de DSA *de novo*, el alto nivel de anticuerpos frente al panel de antígenos (PRA), la incompatibilidad HLA o ABO, ser receptor pediátrico o de raza negra, el retrasplante renal, el nivel bajo de inmunosupresión, incluyendo la no adherencia terapéutica y las estrategias de minimización de inmunosupresión.

Existen dos formas histológicas de rechazo agudo (RA):

- RA mediado por células T o rechazo celular, que se caracteriza por la infiltración del injerto (túbulos, intersticio y íntima arterial) por células linfomonocitarias, fundamentalmente linfocitos T y macrófagos.
- RA mediado por anticuerpos (RAMAc) o humoral, que se diagnostica por la suma de tres criterios:
 - Presencia de anticuerpos donante-específicos en el suero del receptor, frente a moléculas HLA (clase I o II) o no HLA (antígenos MICA, endotelio, receptor de AT2...); este criterio no es imprescindible para el diagnóstico, si hay evidencia histológica o molecular de proceso mediado por anticuerpos
 - Evidencia de daño inflamatorio agudo en el injerto renal, fundamentalmente inflamación de la microcirculación: capilaritis, glomerulitis, microangiopatía trombótica

o arteritis íntima o transmural; también se incluye la lesión tubular aguda (NTA) sin otra causa que lo explique.

- Evidencia inmunológica en el injerto renal de interacción actual o reciente de los anticuerpos con el endotelio vascular: depósitos de C4d en los capilares peritubulares o inflamación vascular (suma de capilaritis y glomerulitis) moderada o grave.

El rechazo es mixto si coexisten estas dos formas de rechazo agudo.

8.1.1. Diagnóstico

La sospecha se basa en la presencia de disfunción renal, aumento de proteinuria o HTA. La sintomatología clásica (fiebre, malestar general, oliguria o dolor en el injerto) es poco frecuente con la inmunosupresión actual. La ecografía renal no confirma el diagnóstico aunque pueden aparecer signos sugestivos.

El diagnóstico definitivo es histológico y requiere la realización de una biopsia renal, que define además el tipo de rechazo y la gravedad del daño agudo y la presencia o no de lesiones crónicas (fibrosis intersticial/atrofia tubular); además identificará otras causas de disfunción aguda del injerto.

Los criterios histológicos para el diagnóstico y clasificación de los distintos tipos de rechazo agudo se recogen con detalle en la clasificación de Banff, que se revisa periódicamente.

8.1.2. Tratamiento

Ante el diagnóstico de rechazo, el tratamiento inicial se basa en la administración de metilprednisolona en pulsos (10-15 mg/kg/dosis,

3-5 dosis diarias o a días alternos). El 60-70% de los rechazos responden a los corticoides. Se aconseja aumentar el nivel de inmunosupresión de mantenimiento.

En caso de rechazo agudo corticorresistente, el tratamiento diferirá según los hallazgos histológicos.

En el supuesto de rechazo agudo celular, anticuerpos monoclonales anticélulas T (timoglobulina) durante 7-14 días.

En caso de rechazo agudo humoral, se incluyen varias líneas de tratamiento combinables entre sí:

- Reducir los anticuerpos circulantes (plasmaféresis o inmunoadsorción).
- Modulación del sistema inmune mediante inmunoglobulinas intravenosas.
- Disminución de la producción de anticuerpos: rituximab (más utilizado), bortezomib.
- Otros: eculizumab, inhibidores de la C1 esterasa, bloqueantes de IL6...

En caso de rechazo agudo corticorresistente, se asociará profilaxis frente a hongos, *Pneumocystis* y CMV.

8.2. Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos

Se define con la presencia de daño crónico en la biopsia renal (glomerulopatía del trasplante) junto con la presencia de DSA, normalmente clase II (aunque este criterio no es obligatorio) o evidencia de daño inmunológico en el injerto renal. Suele aparecer de forma tardía como disfunción

subaguda del injerto. Se han empleado en su tratamiento inmunoglobulinas y rituximab, aunque no existen evidencias sobre la eficacia.

9. COMPLICACIONES NO INMUNOLÓGICAS

9.1. Quirúrgicas

9.1.1. Precoces

- La trombosis vascular, ya comentada anteriormente, es la más grave.
- Hemorragia: la hemorragia grave suele cursar con alteración hemodinámica. Una hemorragia activa suele requerir revisión quirúrgica.
- El linfocelo suele ser asintomático. Su diagnóstico es ecográfico y el análisis del líquido permite distinguirlo del urinoma. Solo en caso de complicación (como compresión de vasos ilíacos o uréter) precisará de tratamiento.
- La fistula urinaria/urinoma es una complicación grave de aparición precoz. El diagnóstico de sospecha es ecográfico y la exploración con contraste (cistografía) o isótopos servirá para su confirmación.
- La hidronefrosis del injerto puede ser precoz o tardía. El diagnóstico inicial es por ecografía y su tratamiento dependerá de la causa que la origine.

9.1.2. Tardías

- La estenosis de la arteria renal: suele manifestarse con empeoramiento de HTA. El diagnóstico de sospecha es con Doppler re-

nal (aunque si es normal, no lo descarta) y se confirma por angio-RMN o arteriografía; esta última prueba sirve para realizar tratamiento con angioplastia transluminal.

- Reflujo vesicoureteral al injerto: sospechar tras infecciones de orina de repetición o hidronefrosis del injerto.

9.2. Infecciosas

La infección es la primera causa de mortalidad en niños trasplantados (25%, según NAPRTCS Annual Report 2018), la causa más frecuente de ingreso tras el trasplante y contribuye a la pérdida del injerto.

El riesgo de infección oportunista se reduce con el tiempo por la disminución progresiva de la inmunosupresión. La identificación serológica de virus (CMV, EBV) en D y R permite estratificar el riesgo de transmisión y aplicar las medidas preventivas adecuadas a cada caso. El uso de profilaxis ha contribuido a la disminución de enfermedades oportunistas como el *Pneumocystis jirovecii* (trimetoprim-sulfametoxazol durante los primeros 6 meses) y ha mejorado el curso de otras como el CMV.

Tras el trasplante hay que seguir cumpliendo el calendario vacunal que corresponda a la edad del receptor, reiniciándose 6 meses tras el trasplante e incluyendo vacunación antigripal anual, aunque están contraindicadas las de virus vivos.

9.2.1. Infecciones frecuentes

- Infección del tracto urinario: son frecuentes, sobre todo en pacientes con uropatía previa. Se deberá realizar estudio urológico si

recurren para descartar la presencia de RVU sobre el injerto.

- Infecciones virales: son muy frecuentes en el niño (sobre todo el grupo herpesvirus) y con mayor riesgo que en el adulto por corresponder en muchos casos a episodios de primoinfección.
- Citomegalovirus: su incidencia es alta y suele ser de aparición precoz. El mayor riesgo se presenta en la pareja con serología CMV D+/R-. Según el estado serológico de la pareja D/R, se realizará tratamiento profiláctico universal (valganciclovir durante los primeros 3-6 meses) o anticipado (iniciar tratamiento en cuanto se diagnostique). Los síntomas varían desde enfermedad invasiva grave a cuadros leves o alteraciones analíticas (neutropenia, aumento enzimas hepáticas, etc.).
- Varicela-zóster: conocer la situación serológica del R frente al virus así como la vacunación en los pacientes seronegativos es obligatorio para evitar los casos graves. Se realizará profilaxis con inmunoglobulinas en caso de contacto. El tratamiento incluye aciclovir y la disminución o retirada del micofenolato.
- Virus de Epstein-Barr: su importancia va asociada a su poder oncogénico con el riesgo de desarrollo de síndrome linfoproliferativo postrasplante. Se diagnostica mediante detección de carga viral en sangre, pero no está bien establecido su tratamiento. En la práctica clínica, la infección crónica asintomática obliga a vigilancia estrecha y con frecuencia a disminuir la inmunosupresión.
- Parvovirus B19: puede asociarse a pancitopenia o anemia aplásica en inmunodeprimidos.

dos. El tratamiento con inmunoglobulinas y disminución de inmunosupresión es eficaz.

- Poliomavirus BK: la nefropatía por BK es una de las causas de disfunción renal e incluso de pérdida del injerto. Se realizarán determinaciones periódicas de PCR tanto plasmáticas como urinaria para el diagnóstico precoz. Se realizará biopsia renal para diagnóstico de confirmación y estadio de la afectación. El tratamiento inicial se basa en la disminución de la inmunosupresión.

9.3. Cardiovasculares

La HTA es frecuente y es un factor de riesgo evolutivo y modificable para el paciente y el injerto. La etiología suele ser multifactorial. En caso de hipertensión arterial grave, puede requerir tratamiento quirúrgico (angioplastia en estenosis de arteria renal y nefrectomía de riñones nativos si estos son la causa), pero en general se maneja con tratamiento farmacológico y con cambio del estilo de vida. Es recomendable la monitorización periódica de la presión arterial ambulatoria (MAPA).

9.4. Cáncer

Es una complicación derivada de la inmunosupresión y causa de muerte en 11,3% de los pacientes de la serie americana (NAPRTCS). El síndrome linfoproliferativo postrasplante (PTLD) es el proceso oncológico más frecuente en el niño trasplantado.

10. RESULTADOS

En las últimas décadas, los resultados del trasplante renal infantil han presentado una mejoría continua, tanto en la supervivencia

del injerto como del receptor, en su calidad de vida y en otros aspectos psicosociales. Todo ello gracias a la mejora en el manejo global de estos pacientes en la etapa previa al TR y a las mejoras incorporadas en la etapa de trasplante.

10.1. Supervivencia del receptor

El 93% de los receptores de un trasplante renal en edad pediátrica alcanzan los 20 años de edad, y esta cifra va en progresivo aumento. Según los datos de la NAPRTCS, la supervivencia a los 3 años del trasplante supera el 98% tanto en receptores de donante vivo como de donante fallecido.

10.2. Supervivencia del injerto

La supervivencia del injerto es, de forma universal, sensiblemente mejor en el trasplante con donante vivo emparentado que con el fallecido.

En lo que respecta a la supervivencia del injerto de DC, ha mejorado en los últimos años y de forma mucho más evidente que la del DV:

- Supervivencia del injerto en DV a los 5 años en 2012-2017 del 94,9% frente al 76,3% en 1987-1991.
- Supervivencia del injerto en DC a los 5 años en 2012-2017 del 90,1% frente al 56,9% en 1987-1991.

El trasplante prediálisis mejora tanto la supervivencia del injerto como la del paciente, además de estar relacionado con una menor tasa de rechazo, según el registro europeo de trasplante renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguirre M, Alonso A, Calzada Y, Fijo J, Mendi-zábal S, Martín J, Vilalta R. Rechazo agudo mediado por anticuerpos en Pediatría. En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds.). Nefrología al día [en línea]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-rechazo-agudo-mediado-por-anticuerpos-224>
2. Andrés A. Indicaciones y contraindicaciones de la donación renal de vivo. Nefrología. 2010;30(Suppl 2):30-38.
3. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Vacunas en línea de la AEP [en línea]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2020. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
4. Ercilla G, Martorell J. Estudio inmunológico de la pareja donante-receptor. Nefrología. 2010;30 (Suppl 2):60-70.
5. García C, Vila A. Trasplante renal pediátrico. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2014;1:435-453.
6. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, *et al.* The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. Am J Transplant. 2018;18(2):293-307.
7. McDonald Ruth. Kidney transplantation in children: Complications. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-children-complications>
8. Miranda FC, Watanabe A, David-Neto E, Carlos W. Current management issues of immediate postoperative care in pediatric kidney transplantation. Clinics (Sao Paulo). 2014; 69(s1):39-41.
9. Oppenheimer F, Pascual J, Pallardó L. Inmunosupresión en el trasplante renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds.). Nefrología al día. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-inmunosupresion-el-trasplante-renal-241>
10. Pascual J, Abramowicz D, Cochat P, Claas F, Dudley C, Harden P, *et al.* Guías Europeas sobre manejo y evaluación de receptores y donantes renales. Nefrología. 2014;34(3):293-301.
11. Pérez Tamajón L. Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (eds.). Nefrología al Día. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-complicaciones-medicadas-precoces-tras-el-140>