

Postoperatorio del paciente pediátrico trasplantado renal

A. Sorní
A. M. Pastor
A. Palomeque
X. Pastor
F. Oppenheimer¹

¹ Unidad de Trasplante Renal (Prof. P. Carretero)
UCI de Pediatría. Departamento de Pediatría (Prof. R. Jiménez). Hospital Clínic de Barcelona.
Universidad de Barcelona

Correspondencia:
A. Sorní Hubrech
C/Musitu 16
08023 Barcelona

Artículos originales

RESUMEN

El trasplante renal es la modalidad de tratamiento sustitutivo que mejores resultados proporciona a niños afectos de insuficiencia renal crónica terminal, aunque no está exenta de una importante morbilidad y mortalidad. Se describen el protocolo para el postoperatorio adoptado en nuestro centro: monitorización y soporte, variantes inmunosupresoras, exploraciones complementarias, y las diversas complicaciones que pueden aparecer después del trasplante.

PALABRAS CLAVE

Niño; Trasplante renal; Manejo postoperatorio; Complicaciones postoperatorias; Rechazo.

ABSTRACT

Renal transplantation is widely accepted as the treatment of choice for the end-stage renal failure in childhood, even though mortality and morbidity must be considered. Postoperative care, therapy, immunosuppressive regimens, additional tests and complications involving renal transplants in our hospital are described.

KEY WORDS

Child; Kidney transplantation; Postoperative care; Postoperative complications; Graft rejection.

INTRODUCCIÓN

Según datos de la Asociación Española de Pediatría, y de su sección de Nefrología la incidencia de insuficiencia renal crónica (IRC) infantil es de cuatro nuevos pacientes por millón de habitantes⁽¹⁾. Los pacientes que presentan IRC avanzada deben recibir tratamiento sustitutivo. La indicación del tratamiento varía en función de la situación clínica de cada paciente y de las posibles complicaciones asociadas, pero como criterio general se acepta que será preciso el tratamiento cuando se alcanzan valores de creatinina sérica por encima de 7 mg/dl o bien un filtrado glomerular inferior a 10 ml/min/1,73 m². Existen tres modalidades principales de tratamiento sustitutivo: hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal. Cuando el paciente presenta IRC generalmente se incluye en programa de hemodiálisis periódicas o diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD), y se estudia como candidato a un posible trasplante renal. En contadas ocasiones, el trasplante es la primera forma de tratamiento de la IRC. Todos los pacientes susceptibles de ser trasplantados deben cumplir un protocolo de estudios previos (Tabla 1).

El *trasplante renal* es la modalidad de tratamiento que mejores resultados de supervivencia y calidad de vida proporciona⁽²⁾, aunque no debe olvidarse que es una terapia de riesgo, y no está exenta de una morbilidad y mortalidad en absoluto despreciables. De las diversas complicaciones que aparecen después del trasplante algunas se derivan de las propias características del paciente, como son su enfermedad renal de base, la afectación de otros órganos y sistemas (poliserositis, anemia, alteraciones de la hemostasia, etc), a las que hay que añadir las propias del paciente trasplantado. Entre éstas cabe destacar, como más importantes, las relacionadas con el acto quirúrgico, las que tienen que ver con alteraciones del órgano trasplantado y las derivadas de la inmunodepresión farmacológica a la que se somete al paciente con el fin de evitar el rechazo del injerto.

Diversos factores han contribuido al encomiable progreso en los resultados de *supervivencia*⁽³⁾ de los *trasplantes renales*, entre los cuales se resaltan:

Tabla 1

- Historia y exploración clínica completa
- Bioquímica hepatorenal, funcionalismo renal
- Exploraciones de vías urinarias: ECO renal, CUMS
- Radiología ósea y de tórax
- Estudio cardiovascular-tensión arterial, ECG y ecocardiografía
- Estudio endocrino-hormonal
- Estudio microbiológico, serologías
- Estudio inmunológico completo (grupo y Rh, HLA...)
- Valoración oftalmológica y neuro-psicológica

- Selección de la pareja donante-receptor de acuerdo a criterios de óptima compatibilidad de los tejidos, disminuyendo la incidencia y gravedad de los procesos de rechazo agudo.
- Cuidadosa extracción y preservación de los órganos del donante y adecuada preparación del receptor.
- Técnica quirúrgica impecable, con mínima agresión de los tejidos, anastomosis vasculares y ureterales seguras y prevención de colecciones líquidas de origen hemático, urinario o linfático.
- Empleo adecuado de las drogas inmunosupresoras, obteniendo mejores resultados en la prevención de los rechazos, y al mismo tiempo evitando una excesiva inmunodepresión.
- Diagnóstico precoz y arsenal terapéutico eficaz y específico de las complicaciones infecciosas.

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

El primer objetivo, durante el postoperatorio inmediato será mantener la adecuada *hidratación del paciente*, para asegurar una buena perfusión del injerto que garantice en lo posible una buena diuresis. Para controlar la hidratación se cuenta con diversos parámetros, que básicamente son los mismos que se utilizan en la monitorización de otros pacientes pediátricos subsidiarios de ingreso en unidades de cuidados intensivos. Se realiza un control horario de temperatura, frecuencias cardíaca y respiratoria, presión arterial (habitualmente cruenta) y presión venosa central, electrocardiograma, saturación arterial de la hemoglobina por pulsioximetría y diuresis.

Tabla 2

- *OKT3*: 1 mg/10 kg peso, e.v. Inicio en quirófano; duración: 7 días (10 si hemodiálisis).
- *CyA*: 5 mg/kg/d v.o. y aumentar hasta 8. En administración e.v. reducir la dosis a un tercio. Si hay fracaso renal, se inicia el día 7. Niveles séricos de *CyA*: 250 ng/ml.
- *Aza*: 0,5 mg/kg y aumentar hasta 2 mg/kg el día 7, si la función renal es buena. Más lento si existe fracaso renal (en 10 días).
- *Corticoides*: Prednisona 1 mg/kg/d inicial, reducir a 1/2 en las primeras 4 sem, 1/4 a los dos meses. Si no hay rechazo: reducción gradual en más de 6 m hasta retirada al cabo de un año, controlando la creatinina.

En el postoperatorio inmediato se determinan cada 4-6 horas y posteriormente cada 12-24 horas los siguientes *parámetros analíticos*: equilibrio ácido base, ionograma, creatinina sérica, glucemia, calcemia y hematocrito. Cada 24-48 horas se realiza también un hemograma completo, funcionalismo renal (aclaramiento de creatinina, proteinuria cuantitativa), biología hepática (transaminasas y bilirrubina), pruebas de coagulación y niveles de ciclosporina en sangre (en aquellos pacientes tratados con este fármaco). Semanalmente se determinan serologías para CMV.

Aporte de líquidos. Se realiza valorando las necesidades basales, diuresis, peso y balances, procurando evitar situaciones de hipovolemia e insuficiencia prerrenal. Hay que considerar, no obstante, que aproximadamente un 30% de los pacientes desarrollan insuficiencia renal aguda oligúrica, secundaria a necrosis tubular aguda (NTA) por lesiones de isquemia renal. En estos casos, la administración de líquidos deberá restringirse y en caso necesario se realizará hemodiálisis hasta la recuperación funcional del injerto. Para ello es primordial conservar permeable la fístula arteriovenosa.

Tratamiento inmunosupresor. Actualmente consiste en la administración de ciclosporina A (*CyA*), en combinación con corticoides. La *CyA* es un endecapéptido cíclico lipofílico, extraído del hongo *Tolypocladium inflatum*, cuya actividad inmunosupresora resulta de la inhibición de la síntesis de Interleucina 2 (IL_2), que es

necesaria para que no se detenga el proceso que conduce a la proliferación celular de las células T. Su potente y selectiva acción inmunosupresora ha mejorado los resultados de supervivencia en todo tipo de trasplantes. Su principal inconveniente, más patente en el trasplante renal, es su acusada nefrotoxicidad⁽⁴⁾. Para evitarla, es preciso monitorizar estrechamente los niveles sanguíneos. Otros efectos secundarios de esta droga son la hipertensión arterial, el hirsutismo y la hiperplasia gingival. La *CyA* se elimina principalmente por metabolización hepática (sistema enzimático citocromo P-450) por lo que la administración conjunta de medicamentos que interaccionen con dicho sistema podrá afectar su metabolismo: ketoconazol, macrólidos, y algunos calcioantagonistas aumentan los niveles; fenobarbital, fenitoína, rifampicina, carbamacepina y otros los disminuyen; anfotericina B, aminoglucósidos, etc., potencian su nefrotoxicidad.

Otros fármacos inmunosupresores. *OKT3*⁽⁵⁾: anticuerpos monoclonales contra los receptores CD3, presentan frecuentes reacciones de hipersensibilidad que deben evitarse con esteroides y antihistamínicos previos. Azatioprina: derivada de la 6-mercaptopurina, inhibe competitivamente la síntesis de ADN y ARN, pudiendo causar leucopenia, que obliga a su suspensión. Corticoides. Suero antilinfocítico-globulina antitimocítica (SAL/ATG)⁽⁶⁾.

Clasificación de los pacientes. Se distinguen tres grupos⁽⁷⁾: los receptores hiperinmunizados y retransplantados en el primer año son considerados de alto riesgo inmunitario; los demás tienen riesgo estándar. Pero se categorizan de manera distinta según esté preservada la diuresis. El *grupo de riesgo elevado* recibe tratamiento cuádruple con *OKT3*, *CyA*, *Aza* y corticoides, especificado en la tabla 2. A los receptores de *riesgo estándar* sin NTA y sin hemodiálisis se les administra tratamiento doble con *CyA* y corticoides (Tabla 3). Si el riesgo es estándar, pero existe NTA y en hemodiálisis postrasplante, el tratamiento es triple con SAL, *Aza* y corticoides, iniciando la *CyA* cuando la creatinina sea inferior a 3 mg/dl, y con ajuste de niveles a 150-200 ng/ml.

Tabla 3

- CyA: 10 mg/kg v.o. en el preoperatorio y 5 mg/kg/12 h v.o. en el postoperatorio (si más de dos días e.v., en perfusión continua) Ajuste por niveles a cifras de: 250-300 las primeras dos semanas; 200-250 la tercera y cuarta. Después de tres meses, mantener entre 125-200 ng/ml.
- Corticoides

Exploraciones complementarias. Las principales son técnicas ultrasonográficas^(8,9) e isotópicas. La primera *ecografía-doppler renal* se hará antes de las 48 horas postrasplante. Después, y según la evolución, se realiza al menos una semanal. Se valorarán variaciones de tamaño y ecoestructura renal, y de las vías (hidronefrosis, colecciones perirrenales), sirve de guía para la punción aspirativa y citología (PAAF, que proporciona una muestra de células tubulares, endoteliales y del infiltrado inflamatorio, útiles en el diagnóstico). Mediante el registro doppler se buscan alteraciones en el flujo vascular pudiendo orientar a la existencia de trombosis, fístulas vasculares, rechazo, etc.

En las primeras 48 horas, y posteriormente con una periodicidad semanal, son útiles el *renograma isotópico* y la *gammagrafía*⁽¹⁰⁾. Atendiendo a las fases de captación y eliminación renal se pueden diferenciar la NTA del rechazo, así como casos de trombosis, obstrucción y fístula urinaria. En nuestro medio se utiliza el MAG-3 (Mercapto acetil glicina) en vez del renograma isotópico con Tc^{99m}-DTPA. Otros son I¹³¹-Hipuran y las plaquetas autólogas-In¹¹¹ en orina. Por último, la *biopsia renal* se utiliza para confirmar la existencia de rechazo o nefrotoxicidad por CyA.

COMPLICACIONES POSTRASPLANTE

El diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones⁽¹¹⁻¹⁴⁾ es fundamental. *Rechazo.* Destaca por su frecuencia e importancia⁽¹⁵⁾. Se presenta clínicamente con fiebre, dolor abdominal, menor diuresis, hipertensión arterial, aumento del tamaño del implante, edemas en

extremidades inferiores, etc. Bioquímicamente empeora la función renal, con menor filtrado glomerular y la creatinina aumenta. Se puede clasificar⁽¹⁶⁾ al rechazo en hiperagudo, agudo y crónico. El *hiperagudo* está causado por anticuerpos preexistentes, el receptor está sensibilizado, y debuta en pocas horas evolucionando a la pérdida del injerto. El *rechazo agudo* es el más frecuente, y se presenta a los días o semanas del trasplante. Histopatológicamente puede ser de tipo celular, con edema e infiltrado intersticial de células mononucleares, o vascular (con necrosis fibrinoide, vasculitis necrosante, y mala respuesta al tratamiento, precisando suero antilinfocítico). Existen además formas mixtas. El rechazo crónico lleva consigo un deterioro lento de la función renal. Con mayor afectación glomerular (proteinuria) o intersticial y vascular, evolucionando a fibrosis intersticial, atrofia tubular y endarteritis fibrosa.

Tratamiento del rechazo. Se ajusta al episodio y características del paciente receptor. Así en un primer rechazo, pero con riesgo elevado, se efectúa biopsia, y se administran corticoides en bolus (prednisona, e.v. 10 mg/kg/d durante tres días. SAL si es vascular). Si se trata de un paciente de riesgo estándar se descarta tras biopsia (PAAF) la posibilidad de NTA. Si se confirma el rechazo vascular recibirá SAL durante 14 días (10-15 mg/kg/d) u OKT3 de siete a 10 días (1 mg/10 kg, máximo 5 mg). Si es celular, bolus de corticoides, pudiendo repetir hasta tres veces si persiste; si es corticorresistente, se trata igual que uno vascular. Mientras se administra SAL u OKT3 se reducen las dosis de CyA al menos al 50%. En segundos o posteriores rechazos, y según biopsia, se inicia SAL (OKT3) o corticoides. El rechazo tardío (tras más de medio año) es subsidiario de biopsia y se trata como vascular salvo ante la existencia de infiltrado intersticial exclusivo. Si la biopsia no es compatible, o es característica de rechazo crónico, se sospecha toxicidad por CyA, reduciendo las dosis hasta 125 ng/ml. Si precisan reducirse a niveles inferiores a 75 ng/ml, se añade azatioprina.

Necrosis Tubular Aguda. Es más frecuente en casos de donante cadáver, debido al mayor tiempo de isquemia-reperfusión del riñón trasplantado. Es fundamental mantener una buena perfusión, un ajustado manejo hemodi-

námico, y forzar la diuresis en caso necesario con furose-mida. Si persiste la oligoanuria precisará diálisis, así como restricción hídrica. La exploración capital en el diagnóstico es el renograma isotópico.

Trombosis renovascular arterial. Se sospecha por la presencia de oliguria, dolor en la zona del implante y ocasionalmente hematuria. El diagnóstico confirmatorio lo dará la ecografía y el doppler vascular renal. Para prevenirla se evitará la hemoconcentración, hipovolemia y bajo gasto, habiéndose discutido el uso de heparinas de bajo peso molecular^(17,18).

Hipertensión. Descartados el rechazo y la causa renovascular como causas de hipertensión arterial, ésta es frecuentemente secundaria al efecto vasoconstrictor de la CyA sobre la arteriola aferente. En casos graves puede producir convulsiones⁽¹⁹⁾. El tratamiento médico inicial se hará con fármacos antagonistas de los canales del calcio (nifedipina sublingual en crisis hipertensivas), betabloqueantes (atenolol) e inhibidores de la ECA (captopril).

Antibioterapia operatoria. No se precisa de una cobertura amplia dado que se trata de una cirugía "limpia". En nuestro centro se administra cefazolina para la profilaxis intraoperatoria. Las medidas posteriores profilácticas son las habituales de higiene, manipulación mínima necesaria y vigilancia del receptor inmunodeprimido.

Infecciones. Suponen el 90% de la mortalidad postrasplante. Las *precoces* (durante el primer mes) son predominantemente bacterianas, con focalidad urinaria (frecuentes bacteriemias por pseudomonas, enterobacterias, enterococos principalmente) y con posibles recidivas en los primeros cuatro meses, por lo que es útil la profilaxis con Cotrimoxazol. En el foco quirúrgico se aíslan enterobacterias, *S. aureus* y epidermidis. Si el foco es pulmonar se cubrirán gram negativos, estafilococ-

cos y otros cocos gram positivos. También se debe vigilar la entrada por catéteres endovenosos (estafilococos, enterobacterias, hongos). Las *infecciones tardías* (1-6 meses) están causadas por gérmenes oportunistas, dada la inmunosupresión intensa. El CMV es el más frecuente. Puede manifestarse con fiebre, anemia, leucopenia, plaquetopenia, aumento de transaminasas, o también asintóticamente. Otras infecciones frecuentes pueden ser producidas por virus (VHS, VVZ, VHC)⁽²⁰⁾, *Pneumocystis carinii* (neumonías en los primeros seis meses), infecciones del sistema nervioso central (meningitis, abscesos) por gérmenes oportunistas (*listeria*, *criptococo*), tuberculosis, gastroenteritis por *Salmonella no typhi*, etc.⁽²¹⁾.

Otros problemas. En casos de *uropatía obstructiva*⁽²²⁾ de causa intraluminal se realizan lavados vesicales (extraluminal, por dificultades técnicas, alteraciones en drenaje vascular, linfocele...) Secundarios a la inmunosupresión se han descrito una mayor incidencia de *neoplasias*: Linfomas no Hodgkin, carcinomas cutáneos⁽²³⁾. Por otra parte los niños afectados de tumor de Wilms pueden ser receptores de un trasplante a los 2-4 años de la remisión. La *osteonecrosis* se ha relacionado entre otros factores con la terapia corticoidea y su efecto sobre la vascularización de superficies articulares en un paciente predisuesto, aunque no está clara la relación dosis-efecto⁽²⁴⁾.

Conclusión. A pesar de todos estos aspectos, el trasplante renal en la edad pediátrica es una buena solución, aún parcial, para aquellos niños en IRC terminal. Con una mortalidad muy baja y morbilidad escasa, es una alternativa terapéutica deseable incluso en los casos con una corta supervivencia del injerto, pues consigue liberar temporalmente de la dependencia física y psíquica de la diálisis, y normalizar la vida cotidiana.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Martín Mateos MA. Trasplante de órganos en el niño. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*, 7ª ed. Barcelona: Espaxs, 1994:2133-2142.
- 2 Nevins TE. Renal transplantation in infants, a therapeutic option? *Eur J Pediatr* 1992;151(supl 1):S13-15.
- 3 Rubin RH. Infections in the renal and liver transplant patient. En: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*. New York: Plenum Medical Book Company, 1986:557-622.
- 4 Capdevila L, Cantarell C, Villa J, Morlans M, Píera L. *Tratamiento inmunosupresor en el trasplante renal*. Protocolos de obtención de órganos y trasplante renal. 1990:125-138.

- 5 Palmer J, Slook P. Successful use of Orthoclone OKT3 for steroid-resistant acute rejection in pediatric renal allograft recipients. *ANNA J* 1992;19(4):375-377.
- 6 Niaudet P, Murcia I, Jean G, Broyer M. Essai comparatif de l'OKT3 et du serum antilymphocytaire dans le traitement preventif du rejet apres transplantation renale chez l'enfant. *Ann Pediatr (Paris)* 1990;37(2):83-85.
- 7 Almond PS, Matas A, Gillingham K. Pediatric renal transplants: results with sequential immunosuppression. *Transplantation* 1992;53:46-51.
- 8 Blane CE, Gagnadoux MF, Brunelle F, Argyropoulou M, Lallemand D. Doppler ultrasonography in the early postoperative evaluation of renal transplants in children. *Can Assoc Radiol J* 1993;44(3):176-178.
- 9 Briscoe DM, Hoffer FA, Tu N, Harmon WE. Duplex Doppler examination of renal allografts in children: correlation between renal blood flow and clinical findings. *Pediatr Radiol* 1993;23(5):365-368.
- 10 Santaniello B, Cabria M, Lombardo I, Scattina M, Romei F. Moderne applicazioni medico-nucleari nello studio postoperatorio del trapianto renale. *Radiol Med (Torino)* 1990;80(4):521-525.
- 11 Alvarado F, Ruza F, Delgado MA. Manejo en cuidados intensivos del trasplante hepático y renal en la infancia. *Medicina Intensiva* 1993;17:369-377.
- 12 Alvarado F, García C, Dorao P, García S, Ruza F. Trasplante renal pediátrico: manejo postoperatorio. *Anales Españoles de Pediatría. XVIII Congreso Español de Pediatría y I Congreso de la ALAPE.* 1992:24-29.
- 13 Sheldon CA, McLoire GA, Churchill BM. Renal transplantation in children. *Pediatr Clin N Am* 1987;34(5):1209-1232.
- 14 Hugh MJ. Intensive care aspects of organ transplantation in children. *Ped Clin N Am* 1987;34:187-201.
- 15 Torregrosa JV, Oppenheimer F. Trasplante renal. Trasplante de órganos. *Medicina Integral* 1981;18:444-451.
- 16 Martorell J, Gayá A. Trasplante e inmunología. Trasplante de órganos. *Medicina Integral* 1991;18:440-443.
- 17 Broyer M, Gagnadoux MF, Sierro A, Fischer AM, Revillon Y, Jan D, Beurton D, Niaudet P. Prevention des thromboses vasculaires apres transplantation renale par une heparine de bas poids moleculaire. *Ann Pediatr (Paris)* 1991;38(6):397-399.
- 18 Broyer M, Gagnadoux M, Sierro A, Fischer AM, Niaudet P. Preventive treatment of vascular thrombosis after kidney transplantation in children with low molecular weight heparin. *Transplantation proceedings* 1991;23:1384-1385.
- 19 McEnery PT, Nathan J, Bates SR, Daniels SR. Convulsions in children undergoing renal transplantation. *J Pediatr* 1989;115(4):532-536.
- 20 Greco M, Cristiano K, Leozappa G, Rapicetta M, Rizzoni G. Hepatitis C infection in children and adolescents on haemodialysis and after renal transplant. *Pediatr Nephrol* 1993;7(4):424-427.
- 21 Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Microbiología. *Protocolo de profilaxis, tratamiento y evolución de las infecciones en los pacientes trasplantados renales.* Barcelona: Hospital Clínic, 1994.
- 22 Rigg KM, Proud G, Taylor RM. Urological complications following renal transplantation. A study of 1016 consecutive transplants from a single centre. *Transpl Int* 1994;7(2):120-126.
- 23 McEnery PT, Alexander SR, Sullivan K, Tejani A. Renal transplantation in children and adolescents: the 1992 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1993;7(6):711-720.
- 24 Nishiyama K, Okinaga A. Osteonecrosis after renal transplantation in children. *Clin Orthop* 1993;295:168-171.