

Prevalencia de la hipertensión arterial postrasplante renal en receptores pediátricos: Efecto en la supervivencia del injerto a largo plazo

Elizabeth Hernández-Infante,* Cecilia García-Martínez,* Sanjuana Beltrán-de-la-Luz,* Rafael Reyes-Acevedo,** Luis Romo-Franco,** Rodolfo Delgadillo-Castañeda,** Iraidia Orozco-Loza,** Alfredo Chew-Wong**

* Universidad Autónoma de Aguascalientes.

** Servicios de Trasplantes y Nefrología, Departamentos de Medicina Interna y Cirugía del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Prevalence of posttransplant hypertension in pediatric kidney transplant recipients: Effect on long term allograft survival

ABSTRACT

Background. Arterial hypertension after renal transplantation has been identified as an adverse factor over the long term allograft function, thus identification and treatment of this entity has an impact on graft survival, as in patient survival. Studies about pediatric receptor populations have reported a prevalence of hypertension after renal transplantation ranging from 58 to 90%. In Mexico, the prevalence of arterial hypertension after renal transplantation has been reported as 71% for an adult population attending a main hospital center in Mexico. No pediatric receptor studies in Mexico have reported the prevalence of hypertension after renal transplantation so far. The purpose of our study was to document the prevalence of arterial hypertension after renal transplantation in pediatric receptors, as well as its impact on allograft survival on a long term basis. **Material and methods.** We performed a retrospective analysis among pediatric patients who underwent renal transplantation at our center, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, between years 2000 to 2006. **Results.** A total of 111 pediatric renal transplantation receptors were included, among whom 56 patients were classified as hypertensive (HT) and 54 patients were classified as normotensive (NT) (one patient had to be excluded due to early allograft dysfunction). The mean age at the time of transplantation for the population under study was 14 ± 3 years, with a predominance of male gender over females (1.5:1). In 89% of the transplantations, the source of the allograft was a living donor. The prevalence of arterial hypertension after renal transplantation in our population was 50.5%. Among patients in the HT group at least an episode of

RESUMEN

Antecedentes. La hipertensión arterial postrasplante renal (HAPTR) se ha identificado como un factor deletéreo de la función del aloinjerto a largo plazo, por lo que la identificación y tratamiento de esta entidad tiene un impacto en la supervivencia del mismo, así como en la supervivencia del paciente. Estudios realizados en poblaciones de receptores pediátricos reportan que la prevalencia de HAPTR es de 58-90%. En México se ha reportado una prevalencia de HAPTR de 71% en la población adulta de un centro de atención en México. En el caso de la población de receptores pediátricos en México, la prevalencia no ha sido reportada hasta la fecha. El objetivo de nuestro estudio fue conocer la prevalencia de la HAPTR en receptores pediátricos y su impacto en la supervivencia del aloinjerto a largo plazo. **Material y métodos.** Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes pediátricos a quienes fue realizado un trasplante renal en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en el periodo comprendido entre los años del 2000 al 2006. **Resultados.** Se incluyeron un total de 111 receptores pediátricos de trasplante renal de los cuales 56 pacientes se incluyeron en el grupo de hipertensos (HT) y 54 pacientes se incluyeron en el grupo de normotensos (NT) (se excluyó a un paciente por disfunción temprana del injerto). La edad promedio al momento del trasplante para la población estudiada fue de 14 ± 3 años, con predominio del sexo masculino (1.5:1). En 89% de los trasplantes el aloinjerto se obtuvo de un donador vivo, y dentro de los mismos, 7% ($n = 8$) compartían dos haplotipos con su donador, 71% compartían sólo un haplotipo ($n = 78$) y 22% ($n = 24$) no compartían ningún haplotipo con su donador. La prevalencia de HAPTR en la población bajo estudio fue de 50.5%. Dentro del grupo de pacientes HT se presentó algún episodio de rechazo agudo en el 8.9% ($n = 5$) de los pacientes comparado con solo 3.7% ($n = 2$) en el caso de los pacientes NT. Asimismo, la prevalencia de nefropatía cró-

acute rejection presented in 8.9% ($n = 5$) of the cases, compared to only 3.7% ($n = 2$) of patients in the NT group with an episode of acute rejection. Likewise, the prevalence of chronic allograft nephropathy detected in the HT group was 11% ($n = 6$) vs. 7% ($n = 4$) in the NT group. The mean serum creatinine levels were 1.0 ± 0.4 mg/dL for the HT group and 0.9 ± 0.3 mg/dL for the NT group at the first month follow-up, however mean serum creatinine levels addressed at the last consult were different among groups: 1.7 ± 1.8 mg/dL for the HT group versus 1.1 ± 0.5 mg/dL for the NT group. Patient survival was similar for both groups (98%) and the follow-up period was also similar, being 39 ± 12 months for the HT group and 39 ± 17 months for the NT group. The multivariate Cox proportional hazard analysis demonstrated that the number of antihypertensive drugs needed to achieve the control of blood pressure, and the presence of chronic allograft nephropathy, were the independent risk factors associated to a graft loss at long term. **Conclusion.** The prevalence of hypertension after renal transplantation in our pediatric population was 50.5%, which is clearly towards the inferior limit of the reported prevalence in other studies (50-90%). The tight control of blood pressure is an intervention that may have a significant impact on graft survival at long term. In our study, the severity of arterial hypertension after renal transplantation represented as the number of antihypertensive drugs needed to achieve control of blood pressure, as well as the presence of chronic allograft nephropathy, were the factors associated to long term graft loss.

Key words. Postransplant hypertension. Allograft survival. Chronic allograft nephropathy. Pediatric recipients.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial postrasplante renal (HAPTR) se ha identificado como un factor deletéreo de la función del aloinjerto a largo plazo, esto ocasiona que la identificación y tratamiento de esta entidad tengan un impacto en la supervivencia del mismo, y del paciente. Diversos estudios realizados en poblaciones pediátricas reportan que la prevalencia de HAPTR va de 58% a 90%.¹⁻³ Chew-Wong, *et al.*⁴ reportaron una prevalencia de HAPTR de 71% en la población adulta de un centro de atención en México. En el caso de la población de receptores pediátricos en México, la prevalencia no ha sido reportada hasta la fecha.

La hipertensión arterial de larga evolución, así como la hipertensión arterial no controlada están asociadas a un daño a órgano blanco que incluye principalmente la disfunción del aloinjerto, desarrollo prematuro de miocardiopatía y aterosclerosis.⁵ La afección cardiovascular se ha posicionado ya como la primera causa de muerte en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal,^{6,7} al igual que sucede en los adultos. Dado que los factores de riesgo cardiovascular son en su mayoría susceptibles de mejorarse mediante diversas acciones de tratamien-

nica del injerto detectada en los pacientes fue de 11% ($n = 6$) en el grupo HT contra 7% ($n = 4$) en el grupo NT. Las cifras de creatinina sérica promedio para ambos grupos fueron de 1.0 ± 0.4 mg/dL para el grupo HT y 0.9 ± 0.3 mg/dL para el grupo NT al primer mes de seguimiento, sin embargo los niveles de creatinina sérica obtenidos de la última consulta fueron diferentes entre ambos grupos, con un valor de 1.7 ± 1.8 mg/dL para el grupo de pacientes HT vs. 1.1 ± 0.5 mg/dL en el grupo NT. La supervivencia del paciente fue igual para ambos grupos 98% y el periodo de seguimiento fue también similar, 39 ± 12 meses para el grupo HT y 39 ± 17 meses para el grupo NT. En el análisis de riesgos proporcionales de Cox encontramos que el número de antihipertensivos utilizados para lograr el control de la presión arterial, y la presencia de nefropatía crónica del injerto, fueron los factores independientes asociados a pérdida del injerto a largo plazo. **Conclusiones.** La prevalencia de HAPTR en nuestra población pediátrica fue de 50.5%, cifra que se encuentra claramente hacia el límite inferior de lo reportado en diversos estudios (50-90%). El control estricto de la presión arterial es una intervención que puede tener un impacto muy significativo en la supervivencia del injerto a largo plazo. En nuestro estudio, la severidad de la HAPTR representada por el número de antihipertensivos utilizados, así como la presencia de nefropatía crónica del injerto, fueron los factores que se asociaron a una pérdida del injerto a largo plazo.

Palabras clave. Hipertensión arterial postrasplante. Función del injerto. Nefropatía crónica del injerto. Receptores pediátricos.

to, el control de la HAPTR como un factor conocido de riesgo cardiovascular, tiene importancia no solo en la supervivencia del injerto sino del paciente.

La HAPTR en receptores pediátricos presenta, al igual que en los adultos, una mayor prevalencia durante los primeros meses posteriores al trasplante renal. Esto es en parte debido al uso agresivo de esteroides en el periodo pretrasplante y postrasplante temprano, con la intención de evitar los episodios de rechazo agudo. La mayoría de los regímenes de inmunosupresión siguen incluyendo además corticosteroides en el tratamiento de mantenimiento. Son varios los efectos cardiovasculares adversos asociados con el uso de esteroides, principalmente hipertensión e hiperlipidemia.⁸ Se ha reportado una menor incidencia de hipertensión en receptores pediátricos en regímenes de inmunosupresión libres de esteroides^{9,10} esto también puede ser cierto para los regímenes de esteroides de mantenimiento a largo plazo con dosis bajas y en días alternados.

En la era de la ciclosporina se utilizó este fármaco debido a que disminuía de manera notable la incidencia de rechazo agudo del injerto, pero su efecto secundario en aumentar la frecuencia de hipertensión arterial postrasplante fue más notable. A partir de esto comenzaron a considerarse diversos regíme-

nes en los que se buscaba disminuir notablemente las dosis de ciclosporina A para evitar así tales efectos indeseables que son parcialmente reversibles, dependientes de la dosis y del tiempo de utilización del fármaco. De esta manera se puede atribuir a la ciclosporina un efecto de disminución en la incidencia de hipertensión debido a los efectos crónicos del rechazo; sin embargo, a esto se agrega una contraparte en la que la ciclosporina es causante de hipertensión por su efecto vasoconstrictor a nivel de la arteriola aferente, lo que condiciona los cambios histológicos a nivel renal indistinguibles, en muchos de los casos de nefropatía crónica del injerto.

Tanto la ciclosporina (CsA) como el tacrolimus (TAC) están asociados con efectos nefrotóxicos significativos, así como a una mayor morbilidad y mortalidad relacionadas con hipertensión, hiperlipidemia y desarrollo de diabetes mellitus postrasplante.¹¹ Se ha reportado que tanto el tacrolimus como la microemulsión de ciclosporina A, en combinación con mofetil micofenolato (MMF) y esteroides, producen tasas de rechazo y de supervivencia del injerto similares en pacientes receptores pediátricos de trasplante renal,¹² lo mismo que ha sido reportado para pacientes adultos.¹³ Sin embargo, diversos estudios han reportado una mejor función del aloinjerto durante los primeros años, para los pacientes que utilizan tacrolimus en comparación con los que utilizan ciclosporina A, siendo los resultados a largo plazo más bien similares para ambos fármacos.

Existen diversos factores relacionados con la incidencia de hipertensión en los receptores pediátricos. Uno de los principales es el origen del aloinjerto, siendo reportada una menor incidencia de hipertensión arterial posterior al trasplante renal (HAPTR) en receptores de trasplante a partir de un donador vivo cuando se compara con los receptores de aloinjertos provenientes de un donador cadavérico.^{1,2,14,31} Otros factores reportados incluyen la presencia de hipertensión arterial previa al trasplante, raza afroamericana, disfunción temprana del aloinjerto, sobrecarga de volumen principalmente en el periodo posquirúrgico inmediato, administración de altas dosis de glucocorticoides, tratamiento inadecuado del dolor posquirúrgico, suspensión del tratamiento antihipertensivo en las etapas inmediatamente antes, durante y después del trasplante, así como los mismos fármacos constituyentes del régimen inmunosupresor como los inhibidores de la calcineurina y los esteroides (principalmente prednisona).^{1,2,15}

La etiología de la hipertensión arterial postrasplante incluye múltiples factores como lo son la ne-

fropatía crónica del injerto, el uso crónico de los inhibidores de la calcineurina, hiperreninemia de riñones nativos, estenosis de la arteria renal del injerto, recurrencia de la glomerulonefritis en el injerto, episodios de rechazo agudo, así como obesidad y uso de esteroides (en el periodo postoperatorio inmediato).^{1,2,15} La nefropatía crónica del injerto (NCI) es una entidad que representa un daño gradual y acumulativo a las nefronas a partir de causas tanto inmunológicas como no inmunológicas.⁸ La exposición prolongada a inhibidores de la calcineurina como piedra angular del tratamiento de mantenimiento a largo plazo, puede producir toxicidad en el injerto renal. La hiperreninemia de los riñones nativos se ha reportado como un factor de riesgo que se toma en cuenta, sobre todo, en pacientes con hipertensión arterial de difícil control, debido a que la nefrectomía de riñones nativos no es un procedimiento de rutina en la mayoría de los centros.

Entre los principales determinantes de la función del aloinjerto en los receptores de trasplante renal se encuentran los factores étnicos, cantidad de nefronas funcionales en el aloinjerto, antecedentes de aloinmunización (embarazo, trasplante previo o antecedentes transfusionales), compatibilidad HLA, utilización de terapia de inducción, tiempo antes de iniciar la diuresis, tiempo de isquemia fría, presencia de necrosis tubular aguda, episodios de rechazo agudo y presencia de hipertensión arterial postrasplante.^{14,16-18} La necesidad de llevar a cabo trasplantes en pacientes con antecedentes de aloinmunización ha potenciado el desarrollo de tratamientos de inducción con anticuerpos monoclonales. El control estricto de las cifras de presión arterial sistólica está asociado con una mayor supervivencia del paciente y del aloinjerto en los receptores de trasplante renal.^{19,30}

El objetivo de nuestro estudio fue conocer la prevalencia de la HAPTR en receptores pediátricos y su impacto en la supervivencia del aloinjerto a largo plazo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes pediátricos a quienes fue realizado un trasplante renal en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en el periodo comprendido entre los años 2000 al 2006.

Las variables que se recopilaron al inicio del estudio fueron: edad al momento del trasplante renal, sexo, causa de insuficiencia renal, hipertensión pretrasplante (definida como aquellos pacientes bajo tratamiento antihipertensivo y/o que presenten cifras de tensión arterial por arriba de la percentila 95

correspondiente a edad, sexo y talla, así como el número de haplotipos compartidos con el donador).

Las variables recabadas como parte del seguimiento fueron: presencia de episodios de rechazo agudo confirmados por biopsia, presencia de nefropatía crónica del injerto que también requirió corroboración histológica, cifras de presión arterial sistólica y diastólica, número y tipo de antihipertensivos utilizados, niveles de creatinina sérica y esquema de inmunosupresión específico de cada paciente. Los esquemas de inmunosupresión empleados en nuestro centro de trasplante renal han cambiado a través del tiempo, de acuerdo con las tendencias actuales de ese momento y la experiencia de nuestro grupo médico. La dosificación de los diferentes inmunosupresores empleada en nuestro centro es la siguiente:

- Ciclosporina A: 3-6 mg/kg/día. Niveles objetivo en sangre de 100-150 ng/dL durante el primer año. A partir del segundo año se ajustaba la dosis para obtener niveles de 50-100 ng/dL.
- Tacrolimus: 0.10-0.12 mg/kg/día. Niveles objetivo en sangre de 6-8 ng/dL durante el primer año. A partir del segundo año se ajustaba la dosis para obtener niveles de 4-6 ng/dL en sangre.
- Mofetil Micofenolato: 600 mg por m² de superficie corporal dosis, durante todo el seguimiento.
- Azatioprina: 2 mg/kg/día, durante todo el seguimiento.
- Prednisona: 2 a 3 mg/kg/día por cuatro días, continuando con un esquema de reducción progresiva a 0.5 mg/kg/día en promedio durante el primer mes (dosis máxima de 30 mg y mínima de 15 mg). La dosis de mantenimiento es de 5 mg/día. En nuestro centro de trasplante renal no realizamos retiro de esteroides.
- Daclizumab: 1 mg/kg en dosis previa al trasplante renal y otra dosis a los 15 días posteriores al trasplante renal.

Todos los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos de cada paciente y se incluyeron para la recolección de datos aquellos correspondientes a las consultas de control postrasplante al primero, tercero y sexto meses, el primero, tercero y quinto años, así como la última consulta de control.

Se dividió a los pacientes en dos grupos: dentro del grupo de pacientes normotensos (NT) se consideró a los pacientes que presentaban cifras de presión arterial por debajo de la percentila 95 correspondiente a edad, sexo y talla.²⁰ Se contabilizaron como hipertensos (HT) a todos aquellos pacientes que se encontraban bajo tratamiento antihipertensivo o que presentaban cifras de tensión arterial por arriba de la percentila 95 correspondiente a edad sexo y talla en 75% o más de su periodo de seguimiento.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con prueba de *t* de Student no pareada, prueba de χ^2 , análisis de riesgos proporcionales de Cox y análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con prueba de log-rank. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el programa SPSS 13 para realizar en análisis de los datos.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 111 receptores pediátricos de trasplante renal (Cuadro 1). La edad promedio al momento del trasplante para la población estudiada fue de 14 ± 3 años, con predominio del sexo masculino en proporción de 1.5:1. En 89% de los trasplantes el riñón se obtuvo de un donador vivo, en el 11% restante el riñón provenía de un donador cadavérico. En el caso de los pacientes que obtuvieron su injerto de un donador vivo, 7% ($n = 8$) compartían dos haplotipos con su donador, 71% com-

Cuadro 1. Comparación de algunas variables demográficas y de seguimiento de los grupos de estudio.

	HAPT (+) (n = 56)	HAPT (-) (n = 54)	p
Edad	14 ± 3 años	13 ± 2 años	0.37
Masculino	59 %	60 %	0.97
Número de Haplotipos 2, 1 y 0 (%)	6, 70 y 24	9, 72 y 9	0.75
Hipertensión arterial pretrasplante	82.1 %	30.9 %	0.00
Episodios de rechazo agudo	8.9 %	3.7 %	0.32
Nefropatía crónica del injerto	11 %	7.5 %	0.50
Sobrevida del paciente	98 %	98 %	0.87
Seguimiento	39 ± 12 meses	39 ± 17 meses	0.93

partían sólo un haplotipo (n = 78) y 22% (n = 24) no compartían ningún haplotipo con su donador.

Las causas de insuficiencia renal crónica para la población en general fueron: desconocida en 76% (n = 85), nefropatía diabética 1% (n = 1), nefropatía hipertensiva 1% (n = 1), glomerulonefritis 11% (n = 12), malformaciones congénitas 11% (n = 12). El 22.5% (n = 25) habían estado previamente en hemodiálisis, 68.5% (n = 76) en diálisis peritoneal y 9% (n = 10) no estuvieron bajo ninguna terapia de sustitución renal (trasplante renal anticipado). La hipertensión pretrasplante se presentó en 64 pacientes (58.2%).

A partir de esta población, 56 pacientes se incluyeron en el grupo de hipertensos (HT) y 54 pacientes se incluyeron en el grupo de normotensos (NT). Se excluyó un solo paciente por disfunción temprana del injerto. La prevalencia de HAPTR en la población bajo estudio fue de 50.5%. (n = 56), de este grupo de pacientes la HAPTR de novo (pacientes que no eran hipertensos pretrasplante renal) fue diagnosticada en diez de ellos (17.9%). En lo que respecta a los episodios de rechazo agudo, observamos una frecuencia 6.3% (n = 7), todos ellos solo recibieron tratamiento a base de metilprednisolona 10 mg/kg/día por tres dosis y ninguno de ellos requirió tratamiento con anticuerpos mono o policlonales.

No hubo diferencias significativas en la mayoría de las variables entre ambos grupos (Cuadro 1), a excepción de mayor frecuencia de hipertensión arterial pretrasplante en el grupo de pacientes HT en comparación con el grupo de pacientes NT.

En nuestro centro de trasplante renal, el esquema de inmunosupresión ha cambiado con el tiempo con base en las recomendaciones internacionales actuales del momento y el conocimiento de los resultados de la sobrevida del injerto de nuestros pacientes. Por lo anterior, podemos observar la siguiente diversidad de los esquemas de inmunosupresión empleados:

- Tacrolimus/Mofetil Micofenolato/Prednisona en 71 pacientes (64.5%).
- Ciclosporina A/Mofetil Micofenolato/Prednisona en 21 pacientes (19.1%).
- Ciclosporina A/Azatioprina/Prednisona en 18 pacientes (16.4%).

Seis pacientes tuvieron que ser convertidos de tacrolimus a ciclosporina A debido al desarrollo de diabetes mellitus postrasplante renal (8.4%). La inducción con Daclizumab fue empleada en 45 receptores de trasplante renal (41%).

Cabe destacar que en el grupo de pacientes HT se presentó algún episodio de rechazo agudo en 8.9% (n = 5) de los pacientes comparado con sólo 3.7% (n = 2) en el caso de los pacientes NT. Asimismo, la prevalencia de nefropatía crónica del injerto detectada en los pacientes fue de 11% (n = 6) en el grupo HT contra 7% (n = 4) en el grupo NT.

Las cifras de creatinina sérica promedio para ambos grupos fueron de 1.0 ± 0.4 mg/dL para el grupo HT y 0.9 ± 0.3 mg/dL para el grupo NT al primer mes de seguimiento. Sin embargo, los niveles de creatinina sérica obtenidos de la última consulta fueron diferentes entre ambos grupos, con un valor de 1.7 ± 1.8 mg/dL para el grupo de pacientes HT vs. 1.1 ± 0.5 mg/dL en el grupo NT (Figura 1). La supervivencia del paciente fue igual para ambos grupos alcanzando una cifra de 98% y el periodo de seguimiento fue también similar, 39 ± 12 meses para el grupo HT y 39 ± 17 meses para el grupo NT.

En el análisis de riesgos proporcionales de Cox se tomó como variable dependiente la pérdida del injerto, siendo el número de antihipertensivos utilizados para lograr el control de la presión arterial, y la presencia de nefropatía crónica del injerto, los factores independientes asociados a pérdida del injerto a largo plazo (Cuadro 2).

A partir del análisis de esta población se encontró que la HAPTR es un factor deletéreo para la función y supervivencia del injerto a largo plazo (Figura 2), lo cual coincide con estudios publica-

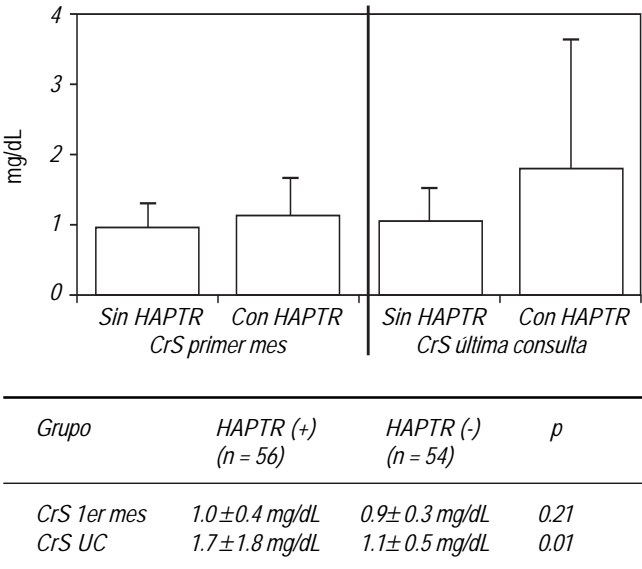


Figura 1. Gráfica comparativa de los valores de creatinina sérica (CrS) en ambos grupos al inicio del trasplante y en la última consulta de control.

Cuadro 2. Análisis multivariado de Cox. El número de antihipertensivos utilizados y la presencia de NCI fueron los factores de riesgo que se asociaron a la pérdida del injerto.

	RR	P
Número de antihipertensivos	1.8	0.04
NCI	12	0.00

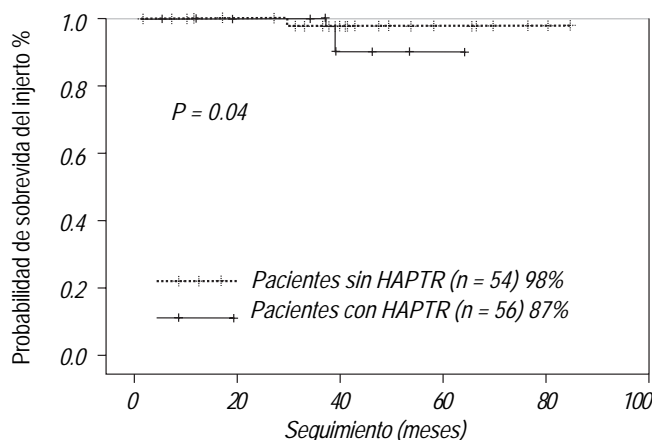


Figura 2. El análisis de supervivencia de Kaplan Meier muestra que los pacientes con HAPTR presentan una menor supervivencia del injerto a largo plazo, al compararse con el grupo de receptores sin HAPTR.

dos respecto al tema. Es importante señalar que seis pacientes del grupo de HT (5.4%) presentaron hipertensión arterial postrasplante renal de difícil control, esto fue definido cuando los receptores de trasplante renal tuvieran cifras de tensión arterial por arriba de la percentila 95 correspondiente a edad sexo y talla en más de 50% de sus visitas de seguimiento y recibieran tres o más medicamentos antihipertensivos. Observamos que algunos de estos pacientes tuvieron una peor evolución, tres de ellos llegando incluso a perder su injerto debido a NCI.

En esta serie de receptores de trasplante renal se detectaron diez pacientes (9%) que perdieron su injerto, de los cuales en cinco pacientes fue consecuencia de la no adherencia al tratamiento, en tres pacientes se debió al desarrollo de NCI y en dos pacientes fue debido a que fallecieron, uno por causa cardiovascular y otro por choque séptico.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que la presencia de hipertensión arterial postrasplante renal disminuye de manera significativa la supervivencia del alo-

injerto, y esto coincide con lo reportado en la literatura.^{1-4,15,16,19,21,22} Sin embargo, observamos que al comparar la prevalencia encontrada en nuestra población con la prevalencia de hipertensión que ha sido informada en otras series, nuestra población se encontraría en el límite inferior de las cifras que han sido reportadas (50.5% en nuestra población, comparados con un rango de 58-90% en otras series de pacientes pediátricos), esto puede deberse en gran parte al hecho de que la mayoría de nuestra población recibió un injerto renal proveniente de un donador vivo, y que la mayoría de los receptores compartían por lo menos un haplotipo con sus donadores. En ambos casos el pronóstico es más favorable^{1,2,14,31} cuando se compara con el de los receptores de aloinjerto renal a partir de un donador cadavérico.

Cabe destacar que otro de los factores que podrían asociarse a esta prevalencia menor de hipertensión es el esquema de inmunosupresión utilizado en la mayoría de los pacientes (tacrolimus, mofetil micofenolato y prednisona). Son diversos los efectos cardiovasculares que se han relacionado al uso de esteroides, encontrándose entre los principales la hipertensión e hiperlipidemias.¹⁰ En fechas recientes se han venido adoptando regímenes de inmunosupresión que reducen al mínimo la exposición de los pacientes, en el caso de nuestro centro se administran esteroides a dosis mínimas. En cuanto al uso de inhibidores de la calcineurina, se ha reportado en otras series de pacientes pediátricos un menor requerimiento de fármacos antihipertensivos así como una mejor función del injerto y un perfil de factor de riesgo cardiovascular potencialmente más favorable^{12,23} en pacientes que utilizan TAC comparados con aquellos que utilizan la microemulsión de CsA como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento.

Se observó una asociación entre la presencia de hipertensión arterial con valores mayores de creatinina sérica que alcanzó a ser más significativa al final del seguimiento, cuando se comparó con el grupo de pacientes que no presentaban hipertensión. Esto confirma el efecto deletéreo de la hipertensión arterial sobre el aloinjerto. Sin embargo, y en concordancia con la literatura publicada al respecto, no se puede precisar si la hipertensión arterial es un marcador del daño renal o si el daño renal es una consecuencia de las cifras altas de tensión arterial. Se ha comprobado que la mejoría en el control de la presión arterial está asociada a una mayor supervivencia del paciente y del aloinjerto a largo plazo.¹⁹

Consideramos que la incidencia baja de rechazo agudo en nuestra población puede atribuirse principalmente a tres factores: el principal de ellos es que la mayoría de nuestros pacientes reciben su injerto de un donador vivo relacionado. El segundo factor que podría tomarse en cuenta es que la mayoría se encuentran en un esquema de inmunosupresión con tacrolimus, mofetil micofenolato y prednisona, el cual ha disminuido importantemente la frecuencia de episodios de rechazo agudo. Y el tercer factor involucrado es la terapia de inducción administrada en una proporción considerable de los pacientes estudiados ($n = 45$), que representó 41%.

Aunque los episodios de rechazo agudo no alcanzaron significancia estadística como factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial postrasplante renal, no es ignorado que el rechazo agudo es un factor que induce los cambios histológicos que más tarde pueden identificarse como nefropatía crónica del injerto (NCI), al propiciar un aumento en el infiltrado histológico que no es detectado en etapas tempranas, permaneciendo en un nivel subclínico, y que aunado a una continua presencia de citocinas en el injerto, llevan al desarrollo de los cambios crónicos de la NCI.²⁴ En el presente estudio, la presencia de nefropatía crónica del injerto si logró asociarse con una pérdida del injerto a largo plazo. Esto coincide con lo reportado para la población pediátrica, en quien se ha llegado a establecer que la nefropatía crónica del injerto es la principal causa de pérdida del injerto.²⁵

En nuestra población, la hipertensión de difícil control, aquella en la que se precisa el uso de un mayor número de fármacos antihipertensivos, es un factor de riesgo para la pérdida del injerto a largo plazo. Esto coincide con lo reportado en diversos estudios^{1,2,5,10,26-28,30} que han asociado la presencia de hipertensión con un mayor daño al injerto, y la consecuente pérdida de la función del mismo a largo plazo. En nuestra población los antihipertensivos más utilizados para controlar la tensión arterial en receptores de trasplante renal son los bloqueadores de canales de calcio (o calcio-antagonistas), en segundo lugar les siguen los beta bloqueadores en una proporción similar, seguidos de los antagonistas de los receptores de angiotensina II. En la población pediátrica los bloqueadores de canales de calcio se han considerado el fármaco de primera elección por su efecto preventivo de la vasoconstricción de la arteriola aferente y por reducir en cierta medida la nefrotoxicidad inducida por los inhibidores de calcineu-

rina.²⁹ La gran mayoría de los pacientes con hipertensión arterial postrasplante en nuestro centro se encuentran bajo un control adecuado de la tensión arterial, alcanzando cifras por debajo de la percentila 90 correspondiente a edad, sexo y talla, conforme a las recomendaciones hechas por la Academia Americana de Pediatría.²⁰

Asimismo, sería interesante conocer la prevalencia de hipertensión arterial postrasplante en otros centros de atención a receptores pediátricos de trasplante renal en México, de manera que pudiera obtenerse un panorama más amplio de la prevalencia real de la HAPTR en pacientes con características étnicas, económicas, culturales y de atención realmente similares entre sí, ya que hasta la fecha sólo pueden realizarse comparaciones con estudios en receptores de trasplante renal de países anglosajones y escasamente en países sudamericanos en el alguno de los casos.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que la prevalencia de HAPTR en nuestra población pediátrica fue de 50.5%, cifra que se encuentra claramente hacia el límite inferior de lo reportado en los diversos estudios (58%) realizados en la población pediátrica. Al compararse con la cifra que ha sido reportada en receptores adultos mexicanos (71%) ésta fue también considerablemente menor en los receptores pediátricos. El control estricto de la presión arterial es una intervención que puede tener un impacto muy significativo en la supervivencia del injerto a largo plazo por lo que es importante un control estricto de la presión arterial, sobre todo en los pacientes receptores de trasplante renal, que presentan un aumento sustancial en los factores de riesgo cardiovascular por diversas variables asociadas al trasplante (tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con esteroides e inhibidores de calcineurina, mayor incidencia de diabetes mellitus asociada al uso de TAC, principalmente). Esta predisposición importante al desarrollo de enfermedad cardiovascular ha sido documentada en pacientes receptores pediátricos que alcanzan un seguimiento hasta la edad adulta. Nuestro estudio mostró la presencia de HAPTR disminuye la sobrevida del injerto y que la severidad de la HAPTR representada por el número de antihipertensivos utilizados, así como la presencia de nefropatía crónica del injerto, fueron los factores que se asociaron a una pérdida del injerto a largo plazo.

REFERENCIAS

- Baluarte HJ, Gruskin AB, Ingelfinger JR, Stablein D, Tejani A. Analysis of hypertension in children post renal transplantation-a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 570-3.
- Sorof JM, Sullivan EK, Tejani A, Portman RJ. Antihypertensive medication and renal allograft failure: A North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study report. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1324-30.
- Seeman T. Hipertensión after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* DOI 10.1007/s00467-007-0627-7.
- Chew-Wong A, Alberú-Gómez J, Abasta-Jiménez M, Márquez-Días F, Correa-Rotter R. Hipertensión arterial postrasplante renal: factores de riesgo asociados e influencia en la supervivencia del injerto renal. *Gac Méd Méx* 2005; 41: 6.
- Mitsnefes MM. Hypertension and end-organ damage in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 394-9.
- Groothoff JW, Lilien MR, van de Kar NC, Wolff ED, Davin JC. Cardiovascular disease as a late complication of end-stage renal disease in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(3): 374-9.
- Mitsnefes MM. Cardiovascular morbidity and mortality in children with chronic kidney disease in North America: lessons from the USRDS and NAPRTCS databases. *Perit Dial Int* 2005; 25(Suppl. 3): 120-2.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Chir B, Fung C, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The Natural History of Chronic Allograft Nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-33.
- Sarwal MM, Yorgin PD, Alexander S, Millan MT, Belson A, Belanger N, Granucci L, Major C, Costaglio C, Sanchez J, Orlandi P, Salvatierra O, Jr. Promising early outcomes with a novel, complete steroid avoidance immunosuppression protocol in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 13-21.
- Silverstein DM, Mitchell M, LeBlanc P, Boudreaux JP. Assessment of risk factors for cardiovascular disease in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplantation* 2007; 11: 721-9.
- Atkinson P, Filler G. New trends in immunosuppression for pediatric renal transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2007; 12: 509-14.
- Neu AM, Ho PL, Fine RN, Furth SL, Fivush BA. Tacrolimus vs cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: A NAPRTCS study. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 217-22.
- Irish W, Sherrill B, Brennan DC, Lowell J, Schnitzler M. Three-year posttransplant graft survival in renal transplant patients with graft function at 6 months receiving tacrolimus or cyclosporine microemulsion within a triple-drug regimen Transplantation: 2003; 76(12): 1686-90.
- Seikaly M, HO P-L, Emmett L, Tejani A. The 12th annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: Renal transplantation from 1987 through 1998. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 215-31.
- Nagasako SS, Koch Nogueira PC, Machado PGP, Medina Pestana JO. Arterial hypertension following renal transplantation in children-a short-term study. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1270-4.
- EL-Husseini AA, Foda MA, Shokeir AA, Shehab EL-Din AB, Sobh MA, Ghoneim MA. Determinants of graft survival in pediatric and adolescent live donor kidney transplant recipients: A single center experience. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 763-9.
- Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 365-76.
- Giral M, Nguyen JM, Karam G, et al. Impact of graft mass on the clinical outcome of kidney transplants. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 261-8.
- Opelz G, Döhler B. Collaborative Transplant Study Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005; 5(11): 2725-31.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76.
- Ducloux D, Motte G, Kribs M, Abdelfatah AB, Bresson-Vautrin C, Rebibou JM, Chalopin JM. Hypertension in renal transplantation: donor and recipient risk factors. *Clin Nephrol* 2002; 57(6): 409-13.
- Béji S, Abderrahim E, Kaaroud H, Jebali H, Ben Abdallah T, El Younsi F, Ben Moussa F, et al. Risk factors of arterial hypertension after renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39(8): 2580-2.
- Ferraris JR, Ghezzi L, Waisman G, Krmar RT. Potential cardiovascular risk factors in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 119-25.
- Tejani A, Sullivan EK. The impact of acute rejection on chronic rejection: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2000; 4: 107-11.
- Alexander SI, Fletcher JT, Nankivell B. Chronic allograft nephropathy in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 17-23.
- Silverstein DM, LeBlanc P, Hempe JM, Ramcharan T, Boudreaux JP. Tracking of blood pressure and its impact on graft function in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 860-7.
- Mitsnefes MM, Khoury PR, Mcenery PT. Early posttransplantation hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients. *J Pediatr* 2003; 143: 98-103.
- Mitsnefes MM, Omalaja A, Mcenery PT. Short-term pediatric renal transplant survival: Blood pressure and allograft function. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 160-5.
- Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Gaspari F, Benigni A, Amuchastegui CS, Bruzzi I, Remuzzi G. Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int* 1993; 43: 706-11.
- Walker WG. Hypertension-related renal injury: A major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 164-73.
- Shapiro R. Living donor kidney transplantation in pediatric recipients. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 844-50.

Reimpresos:

Dr. Alfredo Chew-Wong

Jefe del Servicio de Nefrología.
Departamento de Medicina Interna.
Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
Galeana Sur No. 465,
Col. Obraje
20230, Aguascalientes, Ags.
Tel.: 4491223025
Correo electrónico: acheww@yahoo.com

Recibido el 16 de julio de 2009.

Aceptado el 27 de abril de 2010.