

11257
1
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSTRASPLANTE RENAL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. ANA ELIZABETH CAÑAS

MÉXICO, D.F. Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso
contenido de mi trabajo (acepto)

NOMBRE: Ana Elizabeth

antes

FECHA: 30 JUN. 03 1

FIRMA: Ana Elizabeth

FEBRERO 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSTERIOR AL TRASPLANTE RENAL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS.**

Los que abajo suscriben manifiestan su acuerdo y participación en este trabajo.

DRA. ANA ELIZABETH CAÑAS. _____

Residente del Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"



2003

DR. BENJAMIN ROMERO NAVARRO. _____

Nefrólogo pediatra.
Tutor de Tesis

DR RICARDO MUÑOZ ARIZPE. _____

Nefrólogo pediatra.
Asesor de Tesis

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DEDICATORIAS:

A Dios Todopoderoso y a María Auxiliadora por sus bendiciones, protección y múltiples pruebas.

A mis Padres y a mi Esposo por su apoyo incondicional, por su comprensión sin límites, por creer siempre en mí.

Al Gobierno de México y a la Secretaría de Relaciones Exteriores, por haberme brindado la oportunidad de realizar mis estudios.

A los Pacientes del Servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de quienes aprendí fortaleza, paciencia y perseverancia.

A mis Maestros: Dr. Ricardo Muñoz Arizpe, Dr. Benjamín Romero, Dr. Saúl Valverde, quienes me enseñaron no sólo aspectos académicos sino también con su ejemplo a exigir de uno mismo la excelencia.

A mis Amigas: Elvira y Luz Elena, a quienes agradezco su ayuda y sobre todo su amistad.

A Roxana Guissepe, Francisco, Verónica, Alde, Eloísa por su ayuda y amistad.

INDICE

Contenido:

Hoja de firmas	2
Agradecimientos	3
Introducción	5
Justificación	8
Objetivos	8
Metodología	8
Resultados	10
Discusión	20
Bibliografía	21

I. TITULO.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSTRASPLANTE RENAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

II. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es común en niños después del trasplante renal, con una prevalencia mayor del 80%. (1, 2, 3, 4, 5, 17) La hipertensión arterial posterior al trasplante es una complicación que ocurre con mayor frecuencia en niños que en adultos.

La etiología de la hipertensión arterial posterior al trasplante es multifactorial y es difícil precisar la contribución de cada factor. (1, 3, 10, 11). Los factores implicados son: rechazo del injerto, estenosis de la arteria renal, presencia de riñones nativos, recurrencia de la enfermedad original, inmunosupresión (corticoesteroides, ciclosporina).(1)

La hipertensión arterial inducida por la ciclosporina es el efecto adverso más común de la droga y está asociada con: vasoconstricción en vasos renales y sistémicos; estimulación en la liberación de endotelina 1; activación del sistema nervioso simpático, de prostaglandinas vasoconstrictoras (tromboxano); incremento de calcio citosólico; disminución en la liberación de óxido nítrico; retención de sodio y agua; producción de vasculopatía.(17)

Los inhibidores de calcineurina producen una vasoconstricción renal dosis dependiente, reversible, que afecta particularmente a la arteriola aferente. La vasoconstricción inducida por ciclosporina se debe, al menos en parte, a la alteración del metabolismo del ácido araquidónico, a favor del efecto vasoconstrictor del tromboxano. La ciclosporina es también una inductora de la producción de endotelina 1, un potente vasoconstrictor, y los niveles circulantes de endotelina están elevados en su presencia.(17)

Varios estudios in vivo e in vitro han sugerido que las alteraciones en la ruta del óxido nítrico L-arginina pueden estar implicadas en la vasoconstricción renal inducida por ciclosporina. El óxido nítrico produce una relajación de las arterias preglomerulares y mejora el flujo renal sanguíneo. La enzima constitutiva endotelial sintetasa del óxido nítrico es producida por las células endoteliales y modula el tono vascular. La toxicidad aguda y crónica de la ciclosporina puede favorecerse por la inhibición de esta enzima y disminuirse mediante la adición de L-arginina. La vasoconstricción colabora en la hipertensión y en la tendencia a la retención de sodio, que frecuentemente se asocian con el uso de ciclosporina.(17)

La excreción alterada de sodio es un reflejo del efecto vasoconstrictor renal de los inhibidores de la calcineurina. Los pacientes que reciben tratamiento con ciclosporina a largo plazo tienden a ser hipertensos y a retener líquido. Diferentes estudios han demostrado la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático y supresión del factor natriurético auricular, lo que da lugar a una reducción en la respuesta natriurética y diurética a una sobrecarga aguda de volumen.(17). Cuando la hipertensión no puede controlarse, debería considerarse la posibilidad de estenosis de la arteria renal del injerto. (2,3,6,7).

Los riñones nativos contribuyen con frecuencia a la hipertensión en el trasplante renal. El mecanismo por el que producen hipertensión no ha sido bien definido, se cree que se encuentra involucrado el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, en la hipertensión refractaria se debería considerar la nefrectomía de los riñones nativos.(4)

En los receptores de trasplante renal se pueden utilizar todos los tipos de agentes antihipertensivos para disminuir la tensión arterial, y cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes. El primer paso es reducir la ingesta de sal en la dieta. También es razonable una dosis baja de un diurético tiazídico para los pacientes con un aclaramiento de creatinina que se estima mayor de 25 a 30 ml/min. Las dosis bajas de tiazidas son eficaces y generalmente no interactúan con el metabolismo de los lípidos o la glucosa. Los médicos en ocasiones son reacios a utilizar inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) así como a bloqueadores de receptores de angiotensina II, por temor a inducir un empeoramiento hemodinámico de la función del injerto. Sin embargo, diversos estudios han

mostrado que estos fármacos son generalmente seguros, eficaces y bien tolerados. Pueden reducir la proteinuria y estabilizar el deterioro de la función renal del rechazo crónico del injerto, posiblemente al reducir la producción del TGF beta 1. También pueden tener beneficios adicionales al reducir la incidencia de alteraciones cardiovasculares en los pacientes de alto riesgo. En ocasiones, los inhibidores de la ECA pueden aumentar la creatinina en suero, pero normalmente este es un efecto transitorio y reversible.(3.8.17).

Los bloqueadores de canales de calcio también son eficaces en los receptores de trasplante renal con hipertensión arterial, parecen mejorar la vasoconstricción arterial preglomerular, que disminuye el flujo sanguíneo inducido por la ciclosporina. Esto puede ayudar a aliviar la tendencia de los inhibidores de calcineurina de agravar la disminución de la función renal inmediatamente tras el trasplante procedente de cadáver.(3.8.17). Estos antihipertensivos son más efectivos ya que ofrecen beneficios simultáneos en minimizar la nefrototoxicidad por ciclosporina, además de potenciar la inmunosupresión ya que incrementan los niveles de ciclosporina. (17). Finalmente, los vasodilatadores y los α y β bloqueadores también son eficaces en el tratamiento de la hipertensión.(17)

Tras el trasplante renal, la hipertensión arterial incrementa la morbimortalidad cardiovascular del receptor y disminuye la supervivencia del injerto a largo plazo.(9).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Justificación.

Se ha observado en la población pediátrica que recibe un trasplante renal la presencia de hipertensión arterial posterior al trasplante en casi todos los casos. por ello, se consideró necesario saber si la prevalencia en este grupo de pacientes era similar a la descrita en la literatura mundial, y determinar la duración, evolución y control con el uso de medicamentos.

Objetivo General.

Determinar la prevalencia y características de la hipertensión arterial posterior al trasplante renal en una población infantil.

Objetivos Específicos.

.Evaluar la relación entre hipertensión arterial con la fuente de la donación, y el esquema de inmunosupresión. Además, de evaluar el número de medicamentos antihipertensivos requeridos para el control de la presión arterial durante el primer año posterior al trasplante.

.Revisar los medicamentos antihipertensivos de uso común en receptores de trasplante renal pediátrico.

III. METODOLOGIA.

1. Diseño:

Retrospectivo observacional basado en los expedientes clínicos del archivo general y del Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

2. Definición del Universo:

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que se trasplantaron durante el periodo comprendido de enero de 1997 a septiembre de 2000.

3. Definición de las unidades de observación:

Hipertensión arterial definida como la elevación de la presión arterial sistólica y/o diastólica por arriba de la percentil 95 para edad, talla y sexo en por lo menos dos determinaciones. (Report of the Second Task Force) (16).

4. Criterios de inclusión:

.Pacientes pediátricos a quienes se les realizó trasplante renal durante el período de enero 1997 a septiembre 2002.

.Pacientes que cuenten con expediente clínico completo.

5. Variables de estudio:

.Edad

.Género

.Etiología de la insuficiencia renal

.Fuente de la donación

.Fecha de trasplante renal

.cifras de presión arterial previa al trasplante
realización de nefrectomía

.cifras de presión arterial en los meses 1, 3, 6, y 12

.Número y tipo de antihipertensivos usados en los meses 1, 3, 6 y 12

.Inmunosupresión usada en los meses 1, 3, 6 y 12

.Depuración de creatinina (método de Schwartz) en los meses 1, 3, 6, 12

IV. RESULTADOS

De los 121 pacientes que se incluyeron en el estudio, 75 pertenecían al género masculino y 46 al femenino. Sus edades oscilaron de la siguiente manera: 2-5 años 14 pacientes; 6-12 años 65 pacientes; 13-18 años 42 pacientes.

La etiología de insuficiencia renal fue desconocida en 82 pacientes, y secundaria a uropatía obstructiva en 21 pacientes. (Cuadro 1)

CUADRO No.1. ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

ETIOLOGIA	NO. PACIENTES
DESCONOCIDA	82
UROPATIA OBSTRUCTIVA	21
GN MEMBRANOPROLIFERATIVA	2
GN FOCAL Y SEGMENTARIA	7
S. PRUNE BELLY	1
HIPOPLASIA RENAL	3
SINDROME DE FANCONI	1
SINDROME DE JEUNE	1
LUPUS ERITEMATOSO	1
OXALURIA	1
LITOS	1

Se encontró que un 62.8% de los pacientes presentaban hipertensión arterial previo al trasplante.

La hipertensión arterial posterior al trasplante se presentó en 102 de 106 pacientes en el grupo de donador vivo relacionado y en 14 de 15 pacientes de donador cadavérico.

Fue necesario el uso de antihipertensivos en 95.9% de los pacientes en el mes 1 y 3, 94.7% en el mes 6, 92.2% en el mes 12.

El inicio de la hipertensión arterial en el 46% de los pacientes fue en el día 1 postrasplante. (cuadro 2)

CUADRO No.2. TIEMPO DE INICIO DE HIPERTENSION ARTERIAL POSTRASPLANTE.

DIA POSTRASPLANTE	PORCENTAJE DE PACIENTES
0	4%
1	46%
2	28%
3	11%
4	4%
5	3%
6	2%
8	1%
10	1%

El antihipertensivo más usado fue el verapamilo en 71% de los casos, clonidina en 38.7% y prazosin en 34.3%. El uso de diuréticos disminuyó de 43% en el mes 1 a 12.7% en el mes 12.

En el presente estudio un 24.8% de los pacientes usaban 4 antihipertensivos en el mes 1 y 7.8% en el mes 12; el mayor número de pacientes usaban 2 drogas en los meses 1, 3, 6 y 12.

Se encontró una disminución en el número de antihipertensivos usados en el mes 12 postrasplante renal. (Cuadro 3)

CUADRO No.3. NÚMERO DE ANTIHIPERTENSIVOS UTILIZADOS EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSTRASPLANTE.

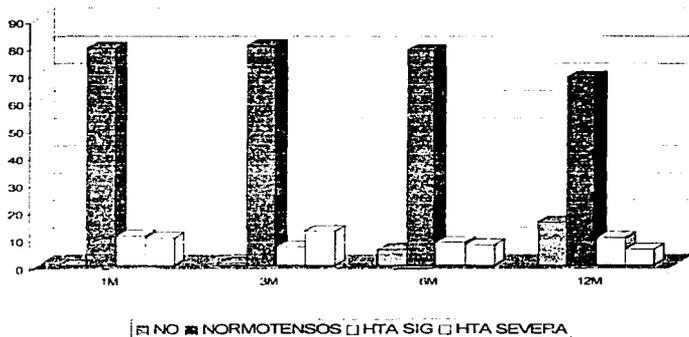
No.DROGAS	MES 1	MES 3	MES 6	MES 12
1	23(19%)	25(20.8%)	27(23.7%)	30(29.4%)
2	37(30.6%)	44(36.7%)	42(36.8%)	40(39.2%)
3	26(21.5%)	30(25%)	28(24.6%)	16(15.7%)
4	30(24.8%)	16(13.3%)	11(9.6%)	8(7.8%)

Se demostró un adecuado control de la presión arterial con antihipertensivos, ya que en el mes 1 sólo 20.6% de los pacientes continuaban con hipertensión a pesar del uso de drogas; en el mes 12 un 18.7% continuaban con hipertensión. (Cuadro 4)

CUADRO 4. Pacientes con HTA de diferente magnitud, aún con tratamiento antihipertensivo.

TIPO DE HIPERTENSIÓN	MES 1	MES 3	MES 6	MES 12
No. DE CASOS	121	120	114	102
HIPERTENSIÓN SIGNIFICATIVA	13(10.7%)	8(6.7%)	10(8.8%)	12(11.8%)
HIPERTENSIÓN SEVERA	12(9.9%)	15(12.5%)	9(7.9%)	7(6.9%)

**GRAFICO No.1. EVOLUCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES
POSTRASPLANTE RENAL.**



Se le realizó nefrectomía pretrasplante a 22 pacientes (17 pacientes por anomalías estructurales de las vías urinarias asociadas con infección, 1 por proteinuria masiva, y 4 por hipertensión arterial de difícil control). De estos pacientes, 3 estaban normotensos en el mes 1; y 2 continuaban así en el mes 12. La mayoría requirió el uso de 1 a 2 drogas para el control adecuado de la presión arterial: 21.1% y 35% en el mes 1 y 12 respectivamente requirieron 1 droga; 42.1% y 40% requirieron el uso de 2 drogas en los meses 1 y 12 respectivamente; sólo 21% y 15% necesitaron el uso de 4 drogas en los meses 1 y 12.

CUADRO No.5. NUMERO DE ANTIHIPERTENSIVOS UTILIZADOS PARA CONTROL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON NEFRECTOMIA PRE TRASPLANTE.

No. DE DROGAS	MES 1	MES 3	MES 6	MES 12
1 DROGA	21.1%	31.6%	35%	35%
2 DROGAS	42.1%	26.3%	30.0%	40.0%
3 DROGAS	15.7%	26.3%	20.0%	10.0%
4 DROGAS	21.0%	15.8%	15.0%	15.0%

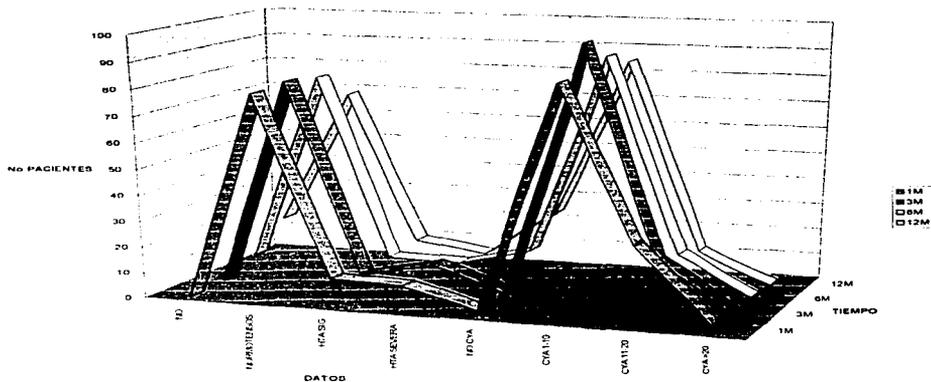
Las dosis de ciclosporina usadas en estos pacientes tuvieron relación con el grado de hipertensión arterial, encontrando un coeficiente de correlación de Pearson entre ambas variables de 0.89. (Gráfico 2 y Cuadro 6)

CUADRO No.6. DOSIS DE CICLOSPORINA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSTERIOR AL TRASPLANTE RENAL.

DOSIS DE CICLOSPORINA	MES 1	MES 3	MES 6	MES 12
1-10mg/kg	87 (72.0%)	98 (81.0%)	90 (74.4%)	85 (70.2%)
11-20mg/kg	30 (24.8%)	19 (15.7%)	16 (13.2%)	12 (10.0%)
arriba de 20	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0%)
No ciclosporina	2 (1.6%)	3 (2.5%)	14 (11.6%)	24 (19.8%)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRAFICO No.2. COMPARACIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL Y DOSIS DE CICLOSPORINA EN PACIENTES POSTRASPLANTE RENAL.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

La depuración de creatinina en la mayoría de los pacientes en el mes 1 fue mayor de 80ml/min/1.73m² (56%), sólo 19% de los pacientes presentaron esta depuración en el mes 12. La mayor cantidad de pacientes en el mes 12 se encontraban con una depuración entre 50 y 80 ml/min/1.73m² (50%). Únicamente 6% y 15% de los pacientes se encontraban con una depuración de creatinina igual o menor de 25ml/min/1.73m² en los meses 1 y 12 respectivamente. No se encontró una relación significativamente estadística (P=0.0) con la prueba de muestras relacionadas entre la depuración de creatinina y el grado de hipertensión arterial. (Cuadro 7, Gráfico 3 y 4)

CUADRO No.7. DEPURACIÓN DE CREATININA EN LOS MESES 1 Y 12 EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSTRASPLANTE RENAL.

DEPURACIÓN DE CREATININA ml/min/1.73m ²	MES 1	MES 12
mayor de 80	56%	19%
50-80	38%	50%
25-50	5%	15%
menor de 10	1%	0
No siguieron estudio	0	16%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO No.3. Pacientes con hipertensión arterial que reciben tratamiento antihipertensivo y su correlación con la Depuración de Creatinina en el Mes 1 postrasplante.

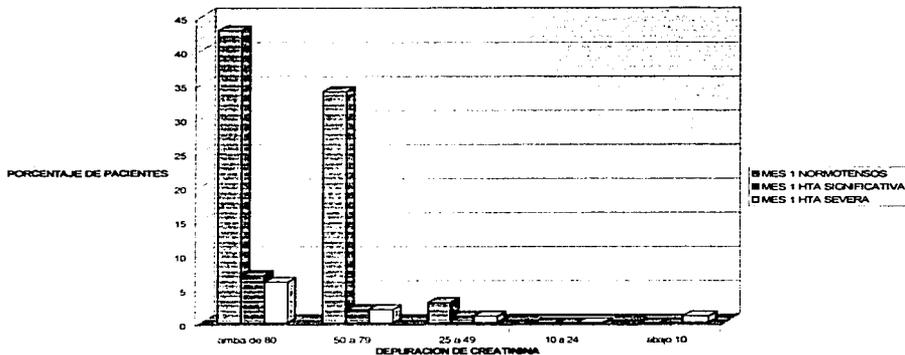
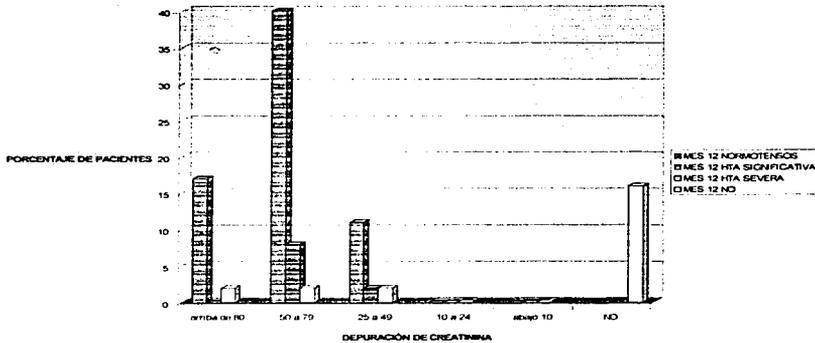


GRAFICO No. 4. Pacientes con Hipertensión arterial que reciben tratamiento antihipertensivo y su correlación con la Depuración de creatinina en el mes 12 postrasplante.



19

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

V. DISCUSIÓN

Se encontró que la prevalencia de hipertensión arterial en la población estudiada fue de 94.7%, similar a la descrita en la literatura. (1, 2, 3, 4, 5).

Únicamente 5 pacientes se encontraron normotensos en el mes 1 y 3; de estos pacientes sólo 3 continuaron normotensos hasta el mes 12, los otros 2 iniciaron hipertensión en el mes 6. De los pacientes previamente hipertensos, uno presentó normotensión en el mes 6 y luego perdió el injerto por rechazo crónico; en el mes 12 dos pacientes que eran hipertensos presentaron normotensión, requiriendo suspensión de tratamiento.

Todo lo anterior pone en evidencia que la hipertensión arterial se encuentra presente en casi todos los pacientes pediátricos posterior al trasplante renal.

En los pacientes con nefrectomía de los riñones nativos, se presentó hipertensión arterial posterior al trasplante en 19 de 22 pacientes, y sólo 2 continuaban normotensos en el mes 12. Esto demuestra que a pesar de haber realizado la nefrectomía de los riñones nativos, la hipertensión arterial se presentó en la mayoría de los pacientes posterior al trasplante renal, ya que ésta es de origen multifactorial, siendo difícil precisar la contribución específica de cada uno de los factores involucrados. (1,3,10,11). En este grupo de pacientes se demostró un adecuado control de la presión arterial con un menor número de drogas, ya que los pacientes se mantuvieron normotensos en su mayoría con dos drogas. La contribución de la nefrectomía pre o durante el trasplante renal no fue la ausencia de hipertensión arterial posterior al trasplante, sino el adecuado control de la misma con el mínimo número de drogas. Estos resultados fueron comparables con otras series donde se demostró la presencia de hipertensión arterial a pesar de la nefrectomía previa. (312,13).

No se demostró diferencia en la presencia de hipertensión arterial según la fuente del donador, a diferencia de otras series donde se encontró que la hipertensión arterial fue menos frecuente en los receptores de donador vivo relacionado. (1,3).

Se encontró significancia estadística entre las dosis de ciclosporina y el grado de hipertensión arterial, se demuestra entonces que la ciclosporina es uno de los principales factores desencadenantes de la hipertensión arterial posterior al trasplante aunque no el único. (1, 2, 4, 10, 11, 14, 15).

BIBLIOGRAFIA

1. Baluarte HJ, Gruskin AB, Ingelfinger JR, Stablein D, Tejani A. (1994) Analysis of hypertension in children post renal transplantation- a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatrics Nephrol* 8: 570-573.
2. Ogborn MR, Crocker JFS, Belitsky P, MacDonald AS, Bitter-Suermann H, Digout SC (1989) Cyclosporine A and hypertension in pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 21: 1705-1706.
3. Broyer M, Guest G, Gagnadoux MF, Beurton D (1987) Hypertension following renal transplantation in children. *Pediatrics Nephrol* 1:16-21.
4. Ingelfinger JR (1984) Hypertension in children with ESRD In Fine RN, Gruskin AB (eds) *End satage renal disease in children*. Saunders. Philadelphia, pp 340-358.
5. Tejani A (1983) Post transplant hypertension and hypertensive encephalopathy in renal allograft recipients. *Nephron* 34: 73-78.
6. Whelton PK, Rusell RP, Harrington DP, Williams GM, Walker WG (1979) Hypertension following renal transplantation: causative factors and therapeutic implications. *J Am Med Assoc* 241: 1188-1131.
7. Vegter A, Bosch E, Westra D, Linschoten H (1978) Spontaneous reversible renal artery stenosis after renal allotransplantation. *Br Med J* 2: 1028-1029.
8. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI (2000) Arterial Hypertension and Renal Allograft Survival. *Jama* 283, No5: 633-638.

9. Grinyo Boira JM, Hernández AA, Amenábar Iribar JJ, Arias Rodríguez M, Gómez-Ullate Vergara P, Lampreabe Gaztelu I, Martín de Francisco AL, Montalbán C, Morales Cerdán JM. Complicaciones crónicas del trasplante renal.
10. Luke RG (1987) Hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int* 31: 1024-1037.
11. Curtis JJ (1990) Cyclosporine and hypertension. *Clin Transplant* 4: 337-340.
12. Grunfeld JP, Kleinknecht D, Moreau JF, Kamoun P, Sabto J, García Tores R, Osorio M, Kreis H (1975) Permanent hypertension after renal transplantation in man. *Clin Sci Mol Med* 48: 391-403.
13. Mc Hugh MI, Tanboga H, Marcen R, Liano F, Robson V, Wilkinson R (1980) Hypertension following renal transplantation: the role of host's kidneys. *Q J Med* 49: 395-403.
14. Chapman JR, Marcen R, Arias M, Raine AEG, Dunnill MS, Morris PJ (1987) Hypertension after renal transplantation-comparison of cyclosporine and conventional immunosuppression. *Transplantation* 43: 860-864.
15. Gordjani N, Offner G, Hoyer PF, Brodehl J (1990) Hypertension after renal transplantation in patients treated with cyclosporine and azathioprine. *Arch Dis Child* 65: 275-279.
16. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children (1987) *Pediatrics* 79: 1-25.
17. Danovitch GM. (2002). Cap No.4 Fármacos inmunosupresores y protocolos para el trasplante renal. *Trasplante Renal*. 3ª. Edición. Ed. Marbán. Pag. 71-75