

## Retiro precoz de esteroides en la inmunosupresión del trasplante renal pediátrico

Angela Delucchi B<sup>1</sup>, Marcela Valenzuela A<sup>2</sup>,  
Mario Ferrario B<sup>1</sup>, Ana María Lillo D<sup>1</sup>,  
José Luis Guerrero G<sup>1</sup>, Eugenio Rodríguez S<sup>1</sup>,  
Francisco Cano Sch<sup>1</sup>, Gabriel Cavada Ch<sup>3</sup>,  
Jorge Godoy L<sup>1</sup>, Jorge Rodríguez H<sup>1</sup>, Gloria González G<sup>1</sup>,  
Erwin Buckel B<sup>1</sup>, Luis Contreras M<sup>4</sup>.

### Early steroid withdrawal in pediatric renal transplantation

**Background:** Cardiovascular risk, growth failure and the new immunosuppressive drugs, have encouraged steroid withdrawal or total avoidance with promising results in renal transplant (Tx) immunosuppression. **Aim:** To evaluate a new immunosuppressor protocol with early withdrawal of steroids in pediatric kidney transplant. **Patients and methods:** Prospective study in pediatric patients older than 1 year and low immunological risk. Group A (n =28): steroids in decreasing doses until day 7 post Tx, tacrolimus (FK) and micophenolate mofetil (MMF). Group B (n =28) control: steroids, cyclosporine and azathioprine or steroids, FK and MMF. In both groups the induction therapy included basiliximab. Anthropometric and biochemical variables (renal function, lipid profile, hematological, blood glucose and acid-base equilibrium), acute rejection and CMV infection, were evaluated. Mean values and variations for continuous variables were calculated at months 1, 6, 12 and 18. **Results:** Two children were withdrawn before month 2, one had an untreatable diarrhea and the second died due to *Aspergillus* septicemia. Mean values at months 1, 6, 12 and 18 for groups A and B: Creatinine clearance (ml/min): 85.4 vs 89; 79.9 vs 83; 89 vs 80; 79.8 vs 80.6 (p: ns); hematocrit (%): 28.8 vs 30.4; 31.7 vs 34.4; 34.4; 32.4 vs 34.8; 34.4 vs 35.5 (p: ns). Total cholesterol (mg/dl): 151 vs 206; 139 vs 174; 138 vs 186; 140 vs 180 (p <0.05). Mean delta height/age Z score at the first year: 0.5 vs 0.15; 0.7 vs 0.22; 0.97 vs 0.25 (p <0.05). Mean systolic blood pressure Z score: 0.9 vs 1.5; 0.5 vs 0.9; -0.3 vs 0.8; 0.1 vs 1.0 (p <0.05). The height/age Z score was significantly superior in patients without steroids. A normalization of growth patterns at month 18 was observed (< 0.05). Both groups presented a negative variation of creatinine clearance during the follow-up, but it was minor in the study group (p <0.05). Two acute rejections were found in each group, and no difference in CMV infections was observed. **Conclusions:** Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant recipients was effective and safe and did not increase the risk of rejection (Rev Méd Chile 2006; 134: 1393-401).

**(Key words:** Immunosuppression; Kidney transplantation; Tacrolimus; Transplantation conditioning)

Recibido el 11 de octubre, 2005. Aceptado el 28 de abril, 2006.

<sup>1</sup>Unidad de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Luis Calvo Mackenna. <sup>2</sup>Unidad de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Guillermo Grant Benavente. <sup>3</sup>Departamentos de Bioestadística, Escuela de Salud Pública y de <sup>4</sup>Anatomía Patológica, Universidad de Chile.

Correspondencia a: Dra. Angela Delucchi B. Arquería 1232, Las Condes. Fono/Fax: 4751021. E mail: angeladelucchi@vtr.net

Los esteroides han sido durante los últimos 40 años el eje central de la terapia inmunosupresora del trasplante renal. Sin embargo, su espectro de acción no tan solo involucra al órgano trasplantado, sino que afecta además al resto del organismo con efectos adversos como aumento del riesgo cardiovascular, infecciones, hipertensión arterial, hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa y especialmente en el niño, deterioro en el crecimiento<sup>1</sup>. Se han realizado múltiples intentos para distanciar, suspender o eliminar los esteroides. La administración en días alternos ha demostrado alguna mejoría en la talla en la población pediátrica prepúber<sup>2,3</sup>, ha sido difícil incorporar masivamente este esquema debido a la poca adherencia al tratamiento<sup>4</sup>. Los primeros reportes mostraron que la suspensión de los esteroides, se asoció a rechazo agudo en más de 50% de los casos. El desarrollo de nuevas drogas inmunosupresoras, como los anticuerpos monoclonales; bloqueadores de receptores de interleukina-2 (Ac-anti IL2), micofenolato mofetil (MMF), y tacrolimus (FK), han permitido incorporar nuevos esquemas inmunosupresores en el trasplante (Tx) renal, retirando los esteroides a distintos tiempos de evolución, o el no uso de ellos desde el inicio<sup>4-6</sup>. Aunque la mayor parte de las experiencias comunican escaso número de pacientes, no son controladas y presentan seguimiento durante breves períodos, los resultados actuales alientan a evitar o retirar precozmente los esteroides<sup>1,7-12</sup>.

El propósito de esta investigación fue evaluar, en forma prospectiva, un esquema inmunosupresor basado en FK, MMF, con retiro precoz de esteroides en la inmunosupresión de trasplantados renales pediátricos y comparar con un grupo control sometido a esteroides, con el fin de disminuir los efectos adversos sin afectar la supervivencia del injerto.

#### PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, controlado, en la Unidad de Nefrología del Hospital Luis Calvo Mackenna, desde septiembre 2003 a agosto 2005, en pacientes entre 1 y 18 años, con primer trasplante renal, donante vivo o cadáver y bajo riesgo inmunológico (PRA <10%), sin antecedente

de uso previo de esteroides y sin enfermedades autoinmunes. La presencia de necrosis tubular aguda (NTA), definida como necesidad de terapia dialítica en el post-Tx inmediato, fue criterio de exclusión del estudio, por influir negativamente en la supervivencia del injerto<sup>13,14</sup>. *Grupo control*: lo constituyó un grupo de pacientes con similares características demográficas. En ambos grupos se utilizó terapia de inducción con anticuerpos monoclonales, ac-Anti IL2 (basiliximab), la que fue administrada en dos dosis, al momento del trasplante y 4º día postrasplante. *Grupo A* (estudio) recibió: esteroides en dosis decrecientes hasta suspender al 7º día postrasplante asociado a FK y MMF. *Grupo B* utilizó: esteroides, ciclosporina y azatioprina (histórico) o esteroides, FK y MMF; ambos esquemas asociados a esteroides en dosis diaria (Figura 1). La elección del esquema inmunosupresor del grupo control que recibió FK y MMF asociado a esteroides fue al azar, en la medida que se dispuso de las nuevas drogas inmunosupresoras, el grupo control recibió similar esquema al grupo estudio, a excepción de los esteroides. Los datos se consignaron en una planilla Excel, para el grupo A se obtuvieron en forma prospectiva y los del grupo B se recopilaron en forma retrospectiva (70%) y prospectiva (30%), registrando las mismas variables en ambos grupos: características epidemiológicas, antropométricas, datos del donante, tiempo de isquemia fría, parámetros bioquímicos en sangre y orina, episodios de rechazo agudo e infección por CMV. La función renal se determinó a través de la fórmula de Schwartz. Se consideró infección por CMV, la presencia mayor a 10 núcleos por 400.000 células con antigenemia positiva (pp65). Los índices talla para la edad, expresados como puntaje Z (ZT/E), así como presión arterial diastólica (PAD) y sistólica (PAS) se compararon entre sí utilizando puntaje Z respectivo corregido para sexo, edad y talla de acuerdo al NCHS<sup>13</sup> y último informe de la Task Force<sup>14</sup>. El seguimiento de los pacientes se realizó de acuerdo a un protocolo anterior<sup>3</sup> y se registró mensualmente datos antropométricos, clínicos y de laboratorio. Se sospechó rechazo agudo cuando el ascenso de la creatinemia fue mayor a 20% de la basal en dos controles sucesivos. Se realizó biopsia renal confirmatoria de acuerdo a la clasificación histológica de Banff<sup>15</sup>, que incluyó microscopía de luz (ML), inmunoflo-

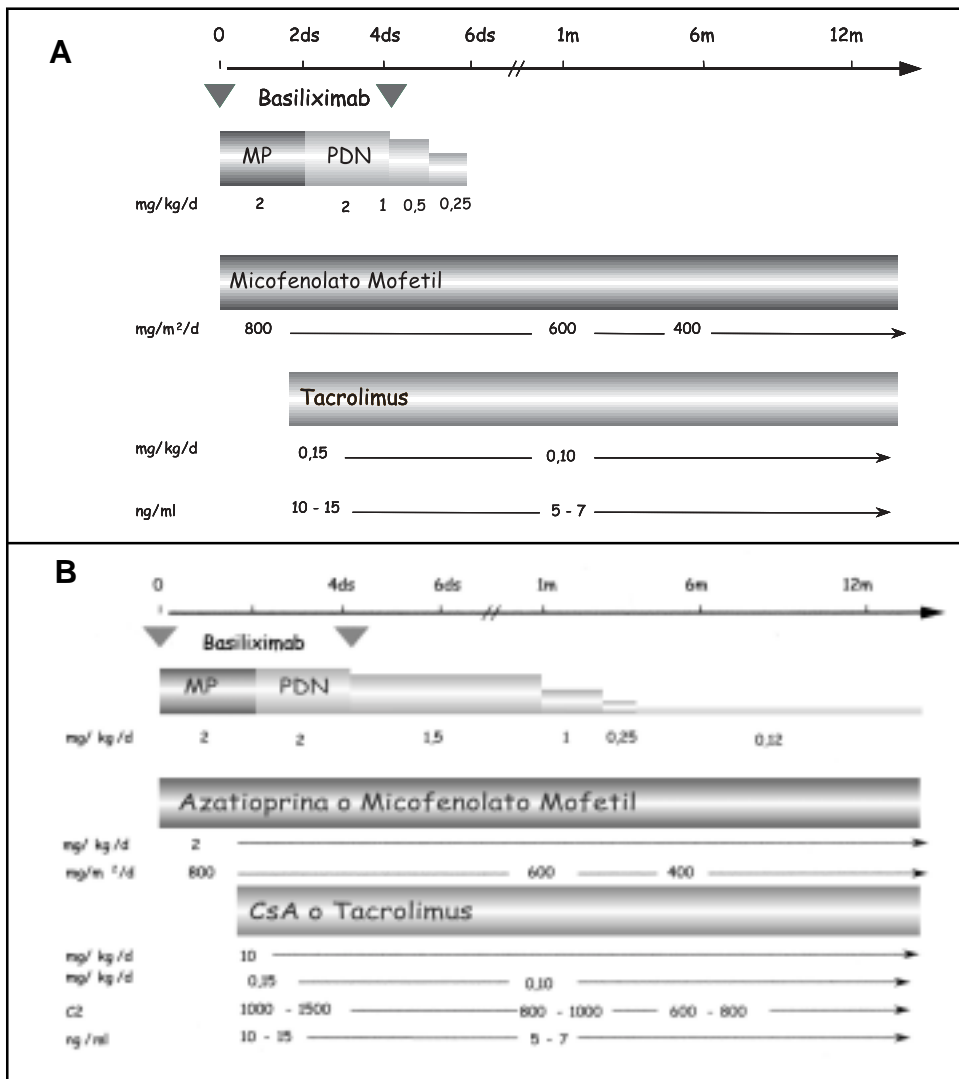


Figura 1. Esquema de terapia inmunosupresora utilizada en A: retiro precoz de esteroides. B: terapia triasociada. Ambos grupos reciben inducción con Basiliximab.

rescencia (IF), con marcación para C4d cuando se sospechó rechazo humoral y microscopia electrónica (ME). Todas las biopsias fueron analizadas por el mismo patólogo. Para aquellos pacientes pertenecientes al grupo A, en caso de confirmación de rechazo agudo, grado I o II de Banff y respuesta favorable a terapia esteroidal, se mantuvo el esquema del protocolo A. Frente a un segundo rechazo o rechazo inicial mayor a grado II de Banff, rechazo humoral o córtico-resistente, se inició esteroides de mantención y el paciente

fue retirado del protocolo. El esquema de tratamiento del rechazo agudo (RA) correspondió a 3 pulsos de metilprednisolona de 1 gramo por m<sup>2</sup>, administrados en días sucesivos; si el rechazo agudo fue córtico-resistente se utilizó timoglobulina. La necesidad de reemplazar FK o MMF en el grupo A por ciclosporina o azatioprina, respectivamente, debido a hiperglicemia o intolerancia gástrica, no fue motivo de reinicio de esteroides, por lo tanto, tampoco de retiro de protocolo. La sobrevida del paciente e injerto, se determinó

según curvas de Kaplan Meier. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética pediátrico local, el consentimiento o asentimiento informado se obtuvo en todos los pacientes, de sus padres o tutores legales.

**Estadística.** Se utilizó medidas de resúmenes como promedios, desviación estándar (ds) para variables cuantitativas continuas al mes 1, 6, 12 y 18; se compararon ambos grupos a tiempos iguales y sus variaciones durante los meses post-Tx. Se aplicó t-student y análisis de regresión para medidas repetidas (General Estimation Equation; GEE). Se consideró significativo  $p < 0,05$ .

RESULTADOS

Se incorporaron 28 pacientes en cada grupo, en el grupo A, dos debieron ser retirados antes del mes 2, una paciente de 3,6 años de edad, presentó diarrea persistente por lo cual se suspendió MMF e inició esteroides, posteriormente se confirmó síndrome de asa ciega. El segundo paciente de 2,7 años, portador de síndrome bronquial recurrente e hipoplasia de segmento pulmonar, hospitalizado por bronconeumonía grave, requirió ventilación

mecánica, evolucionó con sepsis viral (Adenovirus), bacteriana (Pseudomona) y micótica (Aspergillus), a consecuencia de lo cual falleció. Al momento del análisis, 12 pacientes del grupo A y 23 pacientes del grupo B habían completado 12 meses de seguimiento, 8 y 16 pacientes alcanzaron un seguimiento de 18 meses, respectivamente. Las características generales de ambos grupos se muestran en la Tabla 1.

**a. Función renal e incidencia de rechazo.** No se observó diferencia en los valores absolutos de depuración de creatinina. La pérdida en la depuración de creatinina entre el primer mes y el mes 18, fue significativa sólo para el grupo B con una disminución promedio de 18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Tabla 2). Se registraron dos episodios de rechazo agudo en cada grupo (7%). En el grupo A, uno de ellos ocurrió a los 2 meses del Tx, fue un RA celular (Banff 1a) resistente a esteroides con C4d tenuemente positivo por inmunohistoquímica y PRA por citometría de flujo (-). Recibió tratamiento con timoglobulina, con recuperación de la función renal, debió ser retirado de protocolo por reiniciar esteroides. El otro RA ocurrió al mes 8 y correspondió a un RA celular severo con signos

**Tabla 1. Características generales de los pacientes pertenecientes al grupo A (suspensión precoz de esteroides) y grupo B (control)**

Características	Grupo A n=28	Grupo B n=28	p
Mediana edad receptor años (rango)	7,5 (2,8-16,1)	8,2 (1,1-15,3)	NS
Nº de pacientes masculinos (%)	10 (35)	17 (60)	NS
Nº PD/HD/sin diálisis	22/5/1	22/5/1	NS
Etiología daño renal			
Hipo/displasia	9	11	
Uropatía obstructiva	2	2	
Nefropatía del reflujo	1	3	
Glomerulopatía	7	8	
Desconocida/otras	6/3	3/1	
Donante cadáver	26	19	NS
Mediana edad donante cadáver (rango)	30,7 (1,7-54)	29,9 (2,2-51)	NS
Sexo donante F/M	14/14	10/18	NS
Promedio isquemia fría horas (ds)	17,8 (6,9)	18,2 (7,1)	NS
Relación DV/DC	3/25	8/20	0,04
Trasplante «en bloque»	2	2	NS

PD: Peritoneodiálisis. HD: Hemodiálisis. ds: desviación estándar. DV: Donante vivo. DC: Donante cadavérico.

**Tabla 2. Comparación del promedio (ds) de las variables bioquímicas y crecimiento en ambos grupos**

Variable	mes 1			mes 6			mes 12			mes 18		
	A (28)	B (28)	p	A (21)	B (26)	p	A (12)	B (23)	p	A (8)	B (16)	p
Depuración creat	85 (20)	89 (26)	*	80 (21)	83 (22)		89 (19)	80 (22)		80 (12)	81 (17)	
Delta depur creat	-	-		-11,3 (35)	-5,4 (19)		3,1 (26)	-11,4 (30)	*	-5,7 (26)	-18,4 (24)	*
ZTalla/edad	-2,7 (1,1)	-2,6 (1,5)		-2,2 (1)	-2,5 (1,4)		-1,8 (1)	-2,4 (1,3)		-1,6 (1)	-1,98 (1,2)	
Delta ZT/E	-	-		0,51 (0,5)	0,15 (0,4)	*	0,71 (0,4)	0,22 (0,6)	*	0,97 (0,7)	0,25 (0,6)	*
Coolest total	151(27)	206(46)	*	139(16)	174(47)	*	138(23)	186(44)	*	140(23)	180(35)	*
Glicemia	85 (14)	86 (14)		90 (11)	90 (10)		90 (8)	84 (8,3)	*	100 (21)	83 (3,5)	*
Hematocrito	29 (4,3)	31 (4,7)	*	32 (4,6)	34(5,9)	*	32 (4)	35 (5,1)		35 (4,5)	36 (3,8)	
pH venoso	7,31 (0,03)	7,34 (0,05)	*	7,29 (0,03)	7,34 (0,05)	*	7,33 (0,04)	7,34 (0,04)		7,33 (0,03)	7,34 (0,05)	
ZPSist	0,9 (1,2)	1,5 (1,4)	*	0,5 (1,4)	0,9 (1,6)		-0,3 (1)	0,8 (1,4)	*	0,1 (0,7)	1,0(1,4)	*
ZPDiast	0,5 (0,1)	0,3 (1,2)		0,2 (1,1)	0,2 (1)		0,04 (0,9)	0,4 (0,7)		0,02 (1)	0,9 (0,9)	*

Promedio (desviación estándar) \*= p <0,05.

histológicos de cronicidad con pérdida del injerto, por incumplimiento del tratamiento inmunosupresor. En el grupo B hubo dos episodios de RA celular tardío severo, que ocurrieron después del sexto mes de Tx con pérdida del injerto, ambos atribuibles a no adherencia al tratamiento inmunosupresor. La sobrevida del injerto fue similar en ambos grupos (Figura 2).

*b. Biopsias renales.* Se realizaron 7 biopsias durante el seguimiento en el grupo A debido a alzas en

la creatinina mayores de 20%: dos correspondieron a toxicidad por FK, una a recurrencia de glomérulo esclerosis focal y segmentaria en el riñón trasplantado y en dos el estudio histológico resultó normal, con inmunofluorescencia para C4d negativa, las otras dos correspondieron a los RA descritos. En el grupo B se realizaron 5 biopsias: 2 correspondieron a RA, 2 a recurrencia de la enfermedad de base, nefropatía por IgA y un paciente presentó rechazo crónico.

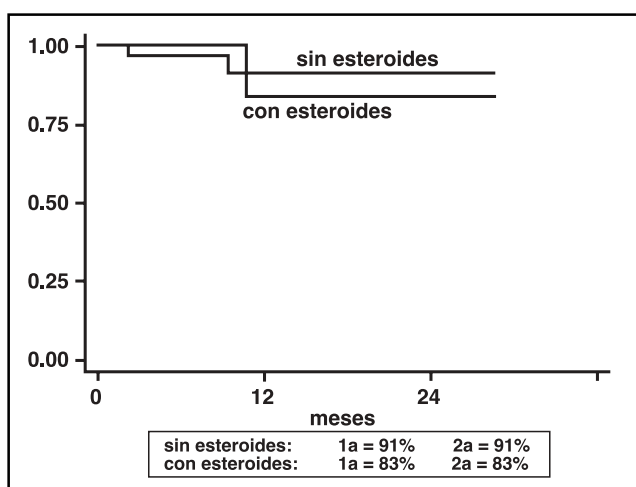


Figura 2. Sobrevida del injerto según Kaplan-Meier.

*c. Crecimiento.* Se observó mejoría del crecimiento expresada como promedio del índice ZT/E en ambos grupos, la que fue mayor en el grupo con retiro precoz de esteroides, los que normalizaron su curva de crecimiento a los 18 meses de seguimiento (Tabla 2). La pendiente de la velocidad de crecimiento (GEE) fue significativamente mayor en el grupo total con retiro precoz de esteroides, resultando aún más significativa en los pacientes menores de 5 años ( $p < 0,05$ ) (Figura 3).

*d. Riesgo cardiovascular.* El promedio del puntaje Z (corregido para talla y edad) de presión sistólica durante los meses 1, 12 y 18 fue inferior en el grupo A. No hubo diferencia en el promedio del puntaje Z en la presión diastólica durante el estudio, excepto durante el mes 18 donde se registró un aumento significativo en la presión diastólica para el grupo B. En ambos grupos se encontró una disminución de los niveles plasmáticos de colesterol durante el seguimiento, respecto al primer mes post-Tx. Los niveles séricos de colesterol plasmático total observados al mes 1, 6, 12 y 18 post-Tx fueron significativamente menores en los pacientes pertenecientes al grupo estudio comparados al grupo control ( $p < 0,05$ ). El producto calcio-fósforo y los valores de parathormona sérica no mostraron diferencias entre los grupos y tampoco existió variación durante el seguimiento. No se observó diferencia significativa en los promedios de glicemia en ayunas entre ambos

grupos y los valores promedios se encontraban en rango normal. Un paciente de cada grupo se retiró del protocolo por hiperglicemia, a petición de los padres ya que no fue criterio de exclusión inicial, ambos recibían FK, se modificó la inmunosupresión reemplazando FK por ciclosporina y se mantuvo MMF, actualmente se encuentran normoglicémicos.

*e. Perfil hematológico.* Se evidenció anemia inicial en ambos grupos de estudio. Tres pacientes del grupo A requirieron de transfusión de glóbulos rojos durante los primeros meses de seguimiento. El valor promedio del hematocrito al mes 1 y 6 fue menor en el grupo estudio, sin embargo al mes 12 y 18 el valor promedio del hematocrito fue normal en ambos grupos. No se encontró diferencias en la serie blanca en ambos grupos.

*f. Estado ácido-base.* Durante los primeros 6 meses, se observó acidosis metabólica especialmente en los pacientes del grupo A ( $p < 0,05$ ), tendencia que no se mantuvo posteriormente.

Durante el período observado, la incidencia de CMV manifestada por alzas en los títulos del antígeno pp65, fue de 30%, no hubo diferencia entre los grupos; 11 pacientes pertenecientes al grupo A y 10 del grupo B.

Un paciente falleció en cada grupo, en el grupo sin esteroides, debido a septicemia por *Aspergillus*.

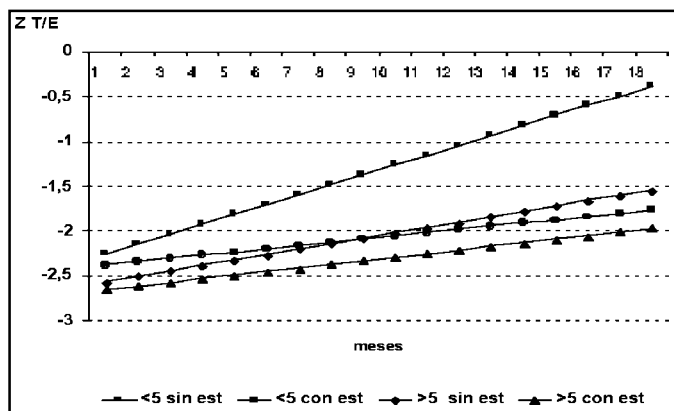


Figura 3. Promedios de la velocidad de crecimiento (ecuación de crecimiento) postrasplante renal según edad y grupo de tratamiento. Pacientes con retiro precoz de esteroides presentan una velocidad de crecimiento superior a los que reciben esteroides siendo esta diferencia significativa en el grupo menor de 5 años ( $p < 0,05$ ).

En el grupo control, la causa de muerte fue teratoma ovárico con metástasis peritoneales.

#### DISCUSIÓN

Los nuevos esquemas inmunosupresores han mejorado la sobrevida del injerto, que alcanza en la actualidad a 73% a 10 años<sup>16,17</sup>. Sin embargo, el deterioro del crecimiento continúa siendo un importante desafío en el paciente pediátrico, debido al impacto negativo que representan los esteroides. Se debe considerar, además, que los pacientes pediátricos, en especial los más pequeños, presentan una mayor respuesta inmune y, por ende, mayor frecuencia de rechazo agudo al compararlos con los adultos<sup>18</sup>. Por tanto, se ha intentado utilizar esquemas inmunosupresores con menos efectos adversos, que no signifiquen mayor riesgo de rechazo agudo. El retiro paulatino de los esteroides postrasplante ha sido asociado al aumento de rechazo agudo en la mayoría de los Tx de órganos sólidos, excepto en hígado, además, la exposición crónica a los esteroides podría resultar en una dependencia, lo que hace que su retiro sea inmunológicamente inseguro para el receptor. Existen aún escasas publicaciones que apoyan la suspensión precoz de los esteroides o la ausencia completa desde el inicio del trasplante, con resultados alentadores<sup>4,5,9-11</sup>. Estos esquemas pretenden inducir de manera precoz mecanismos de tolerancia inmunológica que sólo pueden desarrollarse durante el primer contacto con el injerto, postulando que los esteroides actuarían en la supresión de moléculas efectoras de células citotóxicas que involucran una respuesta inmune adaptativa, la que facilitaría la aceptación precoz del injerto<sup>18-21</sup>.

Al igual que lo comunicado por otros autores<sup>22,23</sup>, los promedios de depuración de creatinina encontrados, fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, la pérdida de función renal fue mayor en el grupo con esteroides con un promedio de 18 ml/min/1,73m<sup>2</sup> durante los 18 meses de seguimiento. Especulamos que este deterioro podría estar asociado a un mayor porcentaje de pacientes que utilizó el esquema ciclosporina y azatioprina en el grupo con esteroides a diferencia del grupo sin esteroides donde todos recibieron FK y MMF, como ha sido reportado en la literatura recientemente<sup>24</sup>.

Durante el período de observación, un incremento del índice ZT/E ocurrió en ambos grupos, sin diferencia significativa aun de los promedios entre los grupos, creemos que al aumentar el número de pacientes y mayor tiempo de observación permitirá que esta diferencia alcance significancia estadística. Sin embargo, el delta del puntaje Z para la talla calculado en cada periodo en relación al primer mes, fue significativo en el grupo estudio; de tal manera que las pendientes de la velocidad de crecimiento resultaron significativamente favorables para el grupo total con retiro precoz de esteroides, los que normalizaron el patrón de crecimiento a los 18 meses de seguimiento. Al analizar a los pacientes según edad, se observó que la velocidad de crecimiento fue significativamente mayor en los pacientes menores de 5 años sin esteroides. Este hallazgo es concordante con el reporte de los primeros 100 trasplantes en nuestro centro, donde sólo se observó crecimiento en pacientes prepuberales con terapia esteroideal en días alternos<sup>16</sup>.

La enfermedad cardiovascular es causa importante de morbimortalidad en pacientes trasplantados renales, en especial adultos jóvenes, existiendo un riesgo potencial aún mayor para los pacientes trasplantados en edades pediátricas. El esquema inmunosupresor utilizado en este estudio parece producir un gran impacto en la disminución de los niveles plasmáticos de colesterol total, siendo significativamente menores en el grupo sin esteroides, lo cual de mantenerse a largo plazo sería un factor favorable en disminuir el riesgo de daño vascular temprano que presentan estos pacientes. Este hallazgo no sólo podría corresponder a la ausencia de esteroides sino también al uso de FK en vez de ciclosporina, la que ha sido implicada en la dislipidemia del trasplante<sup>25,26</sup>. Los valores de los puntajes Z para presión arterial sistólica del grupo con esteroides resultó significativamente mayor que en el grupo sin esteroides. Si bien, el uso de FK aumenta la resistencia a insulina, sólo se reportó un caso de hiperglicemia en cada grupo con buena respuesta al cambio de anticalcineurínico más dieta.

Desde el punto de vista hematológico, se observó mayor compromiso de la serie roja en el grupo sin esteroides en relación al grupo control, requiriendo transfusiones de glóbulos rojos en algunos casos, situación reportada también por Sarwal M<sup>22</sup>, la que se recupera alrededor del sexto

mes. Desconocemos el mecanismo que produce anemia, dado que los esquemas inmunosupresores difieren en más de un medicamento, no es posible atribuirlos a uno en especial; aunque la literatura indica que este fenómeno puede ser secundario al uso MMF.

Basados en nuestros primeros resultados (publicados en libro de resumen del congreso conjunto de Nefrología, Hipertensión y Trasplante; 2004), que mostraron mayor leucopenia en el grupo sin esteroides y expuestos a MMF, se redujo la dosis inicial de MMF de 800 mg/m<sup>2</sup>/día a 600 mg/m<sup>2</sup>/día durante el primer mes y a 400 mg/m<sup>2</sup>/día, posteriormente. En la revisión actual no encontramos leucopenia, lo que podría explicarse como resultado de la reducción de la dosis de MMF. La mayor incidencia de acidosis metabólica durante los primeros meses, observada en el grupo sin esteroides es un hallazgo que no ha sido reportado con anterioridad y pudiese tener relación a la ausencia del efecto mineralocorticoide descrito con el uso de anticalcineurínicos, hallazgo que no se mantiene durante el seguimiento<sup>27,28</sup>.

Nuestro protocolo actual no incluye profilaxis anti-CMV postrasplante, especialmente por razones de costos, sólo se realiza seguimiento seriado con antigenemia CMV, a pesar de ello la inciden-

cia de infecciones por CMV fue similar en ambos grupos y se manifestó por elevación en los títulos. Ninguna infección por CMV significó deterioro de la función del injerto.

Una de las mayores experiencias pediátricas publicadas con retiro precoz de esteroides<sup>22</sup> incluye daclizimab durante la inducción; Oberholzer J, reporta el uso de timoglobulina en la inducción del esquema sin esteroides<sup>11</sup>. En nuestro estudio, al igual que Meulen C<sup>29</sup>, se utilizó dos dosis de basiliximab en la inducción; el beneficio de este esquema es el menor costo y posible menor riesgo de sobreinmunosupresión en relación a protocolos que incluyen daclizimab o timoglobulina. Además, basiliximab se encuentra entre las drogas incorporadas a los protocolos pediátricos de trasplante vigentes en el país, desde el año 2003<sup>30</sup>.

Nuestros resultados permiten concluir que un esquema inmunosupresor con retiro precoz de esteroides asociado a FK y MMF en el trasplante renal pediátrico es efectivo y seguro, no aumenta el riesgo de rechazo ni de infección por CMV, produce un impacto favorable en el crecimiento, alcanzando la normalización de éste a los 18 meses de seguimiento, con mejor preservación de la función del injerto, y reduce los factores del riesgo cardiovascular.

#### REFERENCIAS

1. SARWAL M, YORGIN P, ALEXANDER S, MILLÁN M, BELSON A, BELANGER G ET AL. Promising early outcomes with a novel, complete steroid avoidance immunosuppression protocol in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 13-21.
2. BROYER M, GUEST G, GAGNADOUX MF. Growth rate in children receiving alternate day corticosteroid treatment after kidney transplantation. *J Pediatrics* 1992; 120: 721-5.
3. VILLAGRA J, DELUCCHI A, RODRÍGUEZ E, CANO F. Esteroides en días alternos en trasplante renal pediátrico. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72: 416-24.
4. ROBERTI I. Riesgo del retiro de corticoides en trasplante renal pediátrico 5 años de seguimiento. *Clin Transplantation* 1994; 8: 405.
5. SHAPIRO R. Immunosuppressive regimens for sparing and avoiding corticosteroids and calcineurin inhibitors in renal transplantation. *A J Transpl* 2002. (Conference).
6. JENSEN S, JACKSON J, RILEY L, REDDY S, GOEBELL J. Tacrolimus-based immunosuppression with steroid withdrawal in pediatric kidney transplantation - 4 year experience at a moderate volume center. *Pediatr Transplantation* 2003; 7: 119-24.
7. BIRKELAND SA. Steroid-free immunosuppression in renal transplantation: a long-term follow-up of 100 consecutive patients. *Transplantation* 2001; 27: 1089-90.
8. COLE E, LANDSBERG D, RUSSELL D, ZALZMAN J, KIBERD B, CARAVAGGIO C ET AL. A pilot studies of steroid-free immunosuppression in the prevention of acute rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2001; 15: 845-50.
9. THONSCHOFF B, HOCKER B, WEBER L. Steroid withdrawal in pediatric and adult renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 409-17.



10. VIDHUN J, SARWAL M. Corticosteroids avoidance in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 418-26.
11. OBERHOLZER J, JOHN E, LUMPAOPONG A, TESTA G, SANKARY HN, BRIARS L ET AL. Early discontinuation of steroids is safe and effective in pediatric transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 2005; 9: 456-63.
12. SILVERSTEIN DM, AVILÉS DH, LE BLANC PM, JUNG FF, VEHASKARI MV. Results of one-year follow-up steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplantation* 2005; 9: 1-9.
13. SCHARER K, MEHLS O EDS. Proceedings of the International Symposium on Growth, Nutrition and Endocrine Changes in Children with Chronic Renal Failure, April 2-4, 1990, Heidelberg/FRG. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 438-571.
14. 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: 555-75.
15. RACUSEN L, SOLEZ K, COLVIN R, BONSI S, CASTRO M, CARVALLO T ET AL. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-23.
16. DELUCCHI A, FERRARIO M, VARELA M, GODOY J, CANO F, RODRÍGUEZ E ET AL. Pediatric Renal Transplantation: A single center experience over 14 years. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 193-7.
17. ROSATI P, PINTO V, DELUCCHI A, ZAMBRANO P, LAGOS E, HEVIA P ET AL. Pediatric renal transplantation: 13 years of experience. Report from Chilean Cooperative Group. *Transplantation Procc* 2005; 37: 1569-73.
18. Sartori MT, Rigotti P, Marchini F, Spiezia L, Baldan N, Furian L et al. Plasma Fibrinolytic Capacity in Renal Transplant Recipients: Effect of Steroid-Free Immunosuppression Therapy. *Transplantation* 2003; 75: 994-8.
19. EVANS E, ETTENGER RB. Immune Response in Pediatric Renal Transplantation, in: Tejani AH, Fine RN (Eds) *Pediatric Renal Transplantation*. Wiley-Liss, New York, 1994: 17-21.
20. SATTERWHITE T, CHUA M-S, HSIEH S-C, CHANG S, SCANDLING J, SALVATIERRA O ET AL. Increased expression of cytotoxic effector molecules: Different interpretations for steroid-based and steroid free immunosuppression. *Pediatr Transplantation* 2003; 7: 53-8.
21. STARZL T, MURASE N, BU-ELMAGD K, GRAY E, SHAPIRO R, EGHTEHAD B ET AL. Tolerogenic Immunosuppression for Organ Transplantation. *Lancet* 2003; 361: 1502-10.
22. SARWAL MM, VIDHUN JR, ALEXANDER SR, SATTERWHITE T, MILLÁN M, SALVATIERRA O. Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 1331-9.
23. DEMETRIUS E. Growth and Renal Function after Steroid Free Tacrolimus-based immunosuppression in Children with Renal Transplant. *Pediatric Nephrol* 2000; 14: 689-94.
24. WEBSTER A, WOODROFFE R, TAYLOR R, CHAPMAN J, CRAIG J. Tacrolimus versus ciclosporin as primary of randomized trial data recipients: meta-analysis and meta-regression immunosuppression for kidney transplant. *BMJ* 2005; 331(7520): 810.
25. BAID-AGRAWAL S, DELMONICO FL, TOLKOFF-RUBIN NE, FARRELL M, WILLIAMS WW, SHIH V ET AL. Cardiovascular risk profile after conversion from Cyclosporine A to Tacrolimus in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77: 1199-202.
26. DELUCCHI A, AZÓCAR M, MARÍN V, TRABUCCO G, SALAS P, GUARDIA S ET AL. Dyslipidemia and Dietary Modifications in Chilean Renal Pediatric Transplantation. *Transplantation Proc* 2001; 33: 1297-301.
27. ROSE B & POST T. *Clinical Physiology of Acid-Base and electrolyte Disorders*, Fifth Edition. Mc Graw-Hill 2001: 846.
28. SCHAEFFER F, MEHLS O. Endocrine, metabolic and growth disorders. In: Holliday MA, Barratt TM, and Avner ED, eds. *Pediatric Nephrology*, 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins. 1994; 1241-86.
29. MEULEN C, RIEMSDIJK I, HENE R, CHRISTIAANS M, BORM G, GELDER T ET AL. Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor alpha therapy: A prospective, randomized, multi-center study. *Am J Transplant* 2004; 4: 803-10.
30. Ministerio de Salud. *Guía Clínica Insuficiencia Renal Crónica Terminal*. 1<sup>st</sup> Ed. Santiago: Minsal, 2005.