

Esteroides en días alternos en trasplante renal pediátrico

Jorge Villagra C.¹, Francisco Cano Sch.²,
Angela Delucchi B.², Eugenio Rodríguez S.²

Resumen

El severo retraso de talla es una de las complicaciones de la insuficiencia renal crónica que más afectan la normal integración escolar y social del niño urémico. Este se prolonga al período postrasplante renal, en parte por el uso permanente de esteroides. Objetivo: Evaluar el efecto de la terapia esteroidal en días alternos sobre el crecimiento del paciente pediátrico trasplantado renal, en comparación con el uso de prednisona en dosis diaria. Pacientes y Método: Los pacientes trasplantados renales menores de 15 años, al momento del trasplante, que durante el primer año de trasplante mantuvieron una creatinina < 1,5 mg/dl y no sufrieron episodios de rechazo agudo, fueron trasplantados a prednisona en días alternos (grupo 1), manteniendo el resto del tratamiento inmunosupresor sin modificación. Ellos fueron comparados en su crecimiento (Z talla/edad), velocidad de crecimiento (delta Z) y función renal (inverso de la creatinemia) en un seguimiento de 4 años, con un grupo control de similares características en edad y función renal (grupo 2), en tratamiento esteroidal diario y con igual tratamiento inmunosupresor. La dosis de prednisona al año de trasplante varió entre 0,12 y 0,16 mg/kg/día, y fue aumentada al doble al pasar a prednisona en días alternos. Para el análisis estadístico se usó t de Student para muestras pareadas para el crecimiento, y análisis de regresión lineal simple para la función renal. Se consideró significativo un $p < 0,05$. Resultados: El grupo 1 reunió a 13 pacientes, 4 varones, edad promedio $10,3 \pm 2,9$ años. El grupo 2 fueron 28 pacientes, 15 varones, edad promedio $9,9 \pm 2,3$ años (pns). El puntaje Z T/E promedio del 1º al 5º año postrasplante, 4 años de seguimiento, fue $-2,27$ vs $-2,24$, $-2,09$ vs $-2,14$, $-2,21$ vs $-2,41$, $-1,85$ vs $-2,68$ ($p < 0,05$), y $-2,03$ vs $-3,12$ ($p < 0,05$) para los grupos 1 y 2 respectivamente. El delta Z promedio anual fue de $+0,045$ y $-0,111$ para el grupo 1 y 2 respectivamente ($p < 0,05$). No se observó diferencias en la función renal de los 2 grupos durante su seguimiento. Conclusión: Existe una diferencia favorable en el crecimiento, sin afectar la función del injerto, en los pacientes pediátricos trasplantados renales tratados con esteroides en días alternos.

(Palabras clave: trasplante renal, esteroides, crecimiento, prednisona en días alternos.)

Alternate-day steroids in paediatric renal transplantation

Severe growth retardation is one of the complications of chronic renal failure that is the most important factor that affects the normal social and academic integration of the uraemic child. This continues to be a problem in the post transplant period, in part caused by the continuing use of steroid immunosuppression. Objective: to evaluate the effect of using alternate day steroids on the growth of transplanted children compared with those treated with daily steroids. Patients and methods: the children were less than 15 years at the time of transplant, and maintained a creatini

1. Becado de Nefrología Infantil. Unidad de Nefrología, Departamento Pediatría Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna.
2. Médicos Nefrólogos. Unidad de Nefrología, Departamento Pediatría Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna.

Trabajo recibido el 28 de febrero de 2001, devuelto para corregir el 26 de junio de 2001, segunda versión el 30 de julio de 2001, aceptado para publicación el 21 de agosto de 2001.

ne of less than 1.5 mg/dl during the 1st year post-transplant. There were no acute rejections of the graft. Group 1 were allocated to alternate-day prednisone, but maintaining the same cumulative dose. Other immunosuppressive therapy remained unchanged. Group 2 continued with the same daily dose of prednisone. Analysis included height/age (z), growth velocity (ΔZ) and renal function during a 4 - year study period. The dose of prednisone was between 0.12 and 0.16 mg/kg/day and in the case of alternate-day, dosage was doubled. Statistical analysis used the paired t-test for growth and simple linear regression for renal function, a p value of < 0.05 was considered significant. Results: In group 1 there were 13 patients, 4 boys, with an average age of 10.3 ± 2.9 years; group 2 28 patients, 15 boys, average age 9.9 ± 2.3 years (ns). In the 4 years of follow up the z values of growth were -2.27/-2.24, -2.09/-2.14, -2.21/-2.41, -1.85/-2.68 and -2.03/-3.12 ($p < 0.05$) for groups 1 and 2 respectively. The average yearly ΔZ was +0.045/-0.111 respectively. There were no differences in renal function between the two groups during follow up. Conclusion: there is an increased growth rate in children receiving alternate day prednisone without affecting the function of the transplanted kidney.

(Key words: renal transplant, steroids, growth, alternate day prednisone.)

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC) tiene múltiples efectos deletéreos sobre la salud del niño, como son las alteraciones del metabolismo ácido-base e hidroelectrolítico, el anormal metabolismo proteico y aminoacídico, el aumento de las hormonas catabólicas, la disminución de las hormonas anabólicas, el retraso del crecimiento, la osteodistrofia renal, hipertensión arterial, anemia, compromiso del sistema nervioso central con retraso del desarrollo psicomotor, y el deterioro cardiovascular.

La talla baja es uno de los problemas de mayor impacto en los pacientes pediátricos portadores de IRC, resultando afectada desde los primeros meses de vida y mostrando valores persistentemente bajo -2 desviaciones estándar de talla para la edad. Las consecuencias de tener una talla significativamente inferior a la de sus pares tiene efectos deletéreos en la reinserción social y escolar de los niños portadores de IRC y debe constituir, al igual que los demás desequilibrios orgánicos, un objetivo de primera línea en el enfoque global del tratamiento del niño urémico¹. Los períodos de mayor deterioro corresponden a las etapas de la vida con crecimiento más acelerado, como son los primeros 2 años de vida y la pubertad. En la experiencia comunicada por el estudio colaborativo en trasplante renal de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría, 92 niños trasplantados renales entre 1989 y 1999 mostraron un valor Z talla/edad (Z T/E) de -0,6 al nacer, -2,14 al inicio de la diálisis y -2,97 al momento del trasplante², cifras que revelan el severo de-

terio del crecimiento durante la IRC. Las estrategias empleadas para revertirlo son un manejo nutricional intensivo a través de sondas de alimentación o gastrostomías para alcanzar el 100% de las recomendaciones RDA (*recommended dietary allowances*) de proteínas y calorías para la edad posconcepcional en los lactantes y para la talla en niños mayores³, una terapia dialítica precoz y adecuada, procurar alcanzar el trasplante renal lo antes posible, idealmente bajo los 6 años de edad, pues sobre esta edad las posibilidades de presentar un crecimiento compensatorio acelerado o *catch up growth* y recuperar el déficit de talla disminuyen considerablemente^{4, 5}. La mayoría de los niños insuficientes renales cursan un período prolongado de uremia antes de lograr trasplantarse, siendo en Chile el promedio de espera de los pacientes pediátricos para trasplante renal donante cadáver de 24 meses⁶. El informe del estudio colaborativo norteamericano pediátrico en trasplante renal NAPRTCS del año 2000, mostró que al momento del trasplante, el Z T/E era de -1,94; a los 2 años de trasplantados fue -1,88 y a los 6 años -2,16⁷, cifras similares a la de nuestra población analizada, en que a los 2 años de trasplante fue -2,1 y a los 5 años de -2,93². Estos valores evidencian la necesidad urgente de encontrar una estrategia para corregir el retraso de crecimiento en niños trasplantados renales.

La terapia óptima de reemplazo renal en pediatría es el trasplante renal ya que corrige el retraso del desarrollo psicomotor⁸, disminuye la morbilidad asociada a la uremia⁵, y en ciertos casos puede lograr un mejor crecimiento^{5, 9, 10, 11} en comparación con pa-

cientes pediátricos en diálisis. Dado lo anterior, actualmente se considera al trasplante renal como el objetivo final de todo paciente pediátrico insuficiente renal crónico, el cual, gracias a los avances en las técnicas y tratamientos, puede realizarse con éxito desde antes del año de edad^{12,13}.

La sobrevida actuarial de los pacientes pediátricos trasplantados renales, hasta 25 años de seguimiento, en algunas series es del 81%¹⁴. Al aumentar la sobrevida se hacen más evidentes los efectos adversos de la terapia inmunosupresora, ya que todo paciente trasplantado renal debe recibir en forma permanente tratamiento para evitar el rechazo del injerto. Esta terapia inmunosupresora ha consistido clásicamente en corticoides y azatioprina, agregándose en los últimos 20 años la ciclosporina, droga que ha representado grandes avances en el campo del trasplante renal, mejorando en forma significativa la sobrevida y función del injerto^{15,16} y permitiendo reducir la dosis de los otros inmunosupresores, y con ello, sus efectos colaterales^{17,18,19}. Sin embargo, el retraso del crecimiento no se ha logrado recuperar con el trasplante renal lo cual depende en gran medida de la dosis de corticoides utilizada como tratamiento inmunosupresor²⁰.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el efecto del tratamiento esteroideal en días alternos sobre el crecimiento, en niños chilenos trasplantados renales sometidos a terapia inmunosupresora triasociada con ciclosporina (Neoral®), azatioprina y prednisona, comparándolo con otra población de niños chilenos trasplantados renales de similares características, sometidos a terapia esteroideal en dosis diaria.

PACIENTES Y MÉTODO

La población en estudio estuvo constituida por todos los pacientes menores de 15 años trasplantados renales a partir del año 1990 en el Hospital Luis Calvo Mackenna, División Pediatría Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, que cumplieran con los requisitos de inclusión, que se señalan más adelante.

A partir del momento del trasplante, estos pacientes fueron iniciados en terapia inmunosupresora con ciclosporina, azatioprina y prednisona diaria según protocolo (tablas

1 y 2). Al cumplir un año de trasplante, se cambió el tratamiento esteroideal a prednisona en días alternos doblando la dosis previa, en todos aquellos pacientes que estuvieran recibiendo una dosis de prednisona menor a 0,15 mg/kg/día, con una creatinemia menor a 1,5 mg/dl, ausencia de rechazo agudo durante el primer año de trasplante y buena adherencia al tratamiento (grupo 1).

Se consideraron criterios de exclusión y retiro del protocolo cualquier sospecha de rechazo agudo o crónico, un alza de creatinemia por sobre el 20% del valor basal, o una mala adherencia al tratamiento.

Para el grupo control (grupo 2), grupo concurrente no randomizado, se seleccionaron del total de 92 pacientes pertenecientes al grupo colaborativo chileno de trasplante renal pediátrico, aquellos que tuvieran una edad menor a 15 años al momento del trasplante, y una creatinemia menor a 1,5 mg/dl durante el primer año de trasplante. Todos estos pacientes estaban sometidos a terapia inmunosupresora triasociada y prednisona en dosis diaria, según protocolo (tablas 1 y 2). Los principales diagnósticos etiológicos del grupo 2 corresponden por orden de frecuencia a cuadros de displasia renal y uropatía obstructiva 45%, glomerulopatías 13%, y alteraciones hereditarias y nefropatías del reflujo con un 10% cada una respectivamente.

Ambos grupos fueron comparados a partir del momento de traspaso a terapia esteroideal en días alternos del grupo 1, es decir, 12 meses después del trasplante.

Variables analizadas

Crecimiento: se evaluó el crecimiento en talla para ambos grupos, expresándose como desviaciones estándar para edad y sexo según curvas NCHS o puntaje Z talla/edad ($Z\ T/E$), y como la diferencia anual de Z talla/edad ($\Delta Z\ T/E$). El $\Delta Z\ T/E$ corresponde a la diferencia entre el Z talla/edad menos el Z talla/edad del año anterior.

Método de medición de talla: Los pacientes menores de tres años fueron medidos descalzos, acostados sobre un podómetro con precisión de 1 mm. Los pacientes mayores se midieron de pie, descalzos, con cartabón, cuya precisión es de 2 mm.

Función renal: se expresa como el valor inverso de la creatinemia para cada uno

Tabla 1

Esquema inmunosupresor en trasplante renal pediátrico

Prednisona:	
día 3 – 15	2 mg/kg/día
día 15 – 30	1,5 mg/kg/día
día 30 – 45	1 mg/kg/día
día 45 – 60	0,75 mg/kg/día
día 12 – 16	0,5 mg/kg/día
día 16 – 20	0,3 mg/kg/día
día 20 – 24	0,2 mg/kg/día
mes 6 en adelante	0,12 – 0,16 mg/kg/día
Azatioprina:	
	2 mg/kg/día, oral
Ciclosporina:	
	Iniciar su uso con creatininemia < 2 mg%. Partir con 10 mg/kg/día fraccionado cada 12 h (08.00-20.00) para alcanzar niveles plasmáticos detallados en tabla 2. Si el paciente muestra evidencias de metabolismo hepático acelerado, dividir la dosis cada 8 h. Si el paciente es menor de 6 años, usar 500 mg/m ² dividido en 3 dosis.

Tabla 2

Niveles de ciclosporina en trasplante renal pediátrico

Método niveles	Semana: 0 a 4	Semana: 4 a 8	Semana: 8 a 12	Semana: 12 a 16	Semana: 16 a 24	Semana: 6 a 12
TDX policlonal	500-700	400-600	300-500	300-450	250-350	200-300
*RIA, TDX (FPIA) monoclonal	350-500	300-450	275-400	225-350	200-250	150-225
HPLC monoclonal	300-450	250-400	225-350	175-300	150-250	100-200

TDX: Abbot TDx System, Abbot Labs
 RIA: Radioinmunoensayo
 FPIA: Fluorescence polarization immunoassay
 HPLC: High plasma liquid chromatography

de los dos grupos. La medición de creatinemia se realizó en una muestra de sangre en ayunas mediante técnica de Jaffé.

Rechazo: se consignaron los episodios de rechazo para cada grupo.

Análisis estadístico: se utilizó t de student para muestras pareadas de una cola para la evaluación del crecimiento, considerando que la información actual existente sobre los efectos benéficos de la terapia esteroideal sobre el crecimiento en variadas patologías. Para la declinación de la función renal se

utilizó análisis de regresión lineal simple. Los datos fueron analizados en los programas computacionales Excel y Stata. Se consideró significativo un valor de p < 0,05.

RESULTADOS

El grupo 1 correspondió a 13 pacientes, 4 hombres, 9 trasplantes donante vivo (69%), con una edad promedio al momento del trasplante de 10,31 ± 2,98 años. El promedio de Z T/E al momento del trasplante

fue $-2,24 \pm 1,22$, y al año de trasplante fue $-2,27 \pm 1,35$. La creatininemia promedio al año de trasplante, al momento de traspaso a terapia esteroideal en días alternos, fue de $1,0 \pm 0,2$ mg/dl. El diagnóstico de cada paciente se muestra en la tabla 3.

El grupo 2 quedó conformado por 28 pacientes, 15 hombres, 16 donantes vivos (57%; p no significativo vs grupo 1), edad promedio al momento del trasplante de $9,93 \pm 2,33$ años, sin existir una diferencia estadísticamente significativa con el grupo 1 ($p > 0,05$). El Z T/E promedio al momento del trasplante fue $-2,39 \pm 1,28$ y al año de trasplante $-2,24 \pm 1,19$, sin diferencias respecto al grupo 1 ($p > 0,05$). La creatininemia promedio al año de trasplante fue $0,8 \pm 0,17$ mg/dl, menor que en el grupo 1 ($p < 0,01$).

El número de pacientes a los 2, 3 y 5 años de seguimiento en los grupos 1 y 2 fueron 28/13, 22/11 y 10/8, respectivamente.

El seguimiento del puntaje Z T/E promedio del 1º al 5º año posterior al trasplante, es decir con 4 años de seguimiento, fueron $-2,27$ vs $-2,24$, $-2,09$ vs $-2,14$, $-2,21$ vs $-2,41$, $-1,85$ vs $-2,68$ ($p < 0,05$) y $-2,03$ vs $-3,12$ ($p < 0,05$) para los grupos 1 y 2, respectivamente (figura 1).

La velocidad de crecimiento expresada como delta Z T/E durante el 2º, 3º, 4º y 5º

año de trasplante fue $+0,17$ y $+0,10$, $-0,06$ y $-0,15$, $+0,15$ y $-0,16$, y $-0,08$ y $-0,23$ en los grupos 1 y 2, respectivamente, según se aprecia en la figura 2. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa solo en el 4º año ($p < 0,05$). El promedio anual de delta Z T/E para el grupo 1 fue de $+0,045$ y en el grupo 2 fue $-0,111$, dando en promedio una diferencia entre ambos grupos de $0,155$ ($p < 0,05$).

Las curvas del inverso de la creatininemia y su correlación se aprecian en el gráfico 3. La velocidad de declinación de la función renal fue más lenta para el grupo 1 que para el grupo 2, con pendientes de $-0,064$ para el grupo 1 y de $-0,1$ para el grupo 2 (figura 3), con una diferencia no significativa.

En el grupo en estudio, un paciente presentó un episodio de rechazo agudo al 4º año de terapia esteroideal en días alternos (5º año de trasplante) y otro paciente presentó rechazo crónico con declinación de la función renal desde el primer año de trasplante y fue diagnosticado por biopsia al 5º año de trasplante, retirándose del protocolo en ese momento. En el grupo 2 hubo 2 pacientes que presentaron rechazo agudo, uno al 2º año y otro al 3º año de trasplante.

Tabla 3

Etiología de la insuficiencia renal (IRC), origen del donante y edad al trasplante del grupo en estudio

Paciente	Etiología IRC	Donante	Edad al trasplante (meses)
1	Trombosis venosa renal	Cadáver	60
2	GNMC I	Cadáver	87
3	Nefropatía del reflujo	Vivo	93
4	Displasia renal	Vivo	132
5	Nefropatía del reflujo	Vivo	132
6	GE focal segmentaria	Vivo	133
7	Nefropatía del reflujo	Vivo	135
8	GNMC I	Vivo	138
9	Síndrome nefrótico	Vivo	138
10	GE focal segmentaria	Cadáver	146
11	Hipoplasia renal	Vivo	158
12	Síndrome hemolítico urémico	Vivo	204
13	Meningococcemia	Cadáver	60

GNMC I: Glomerulonefritis mesangiocapilar tipo I.
GE: Glomeruloesclerosis

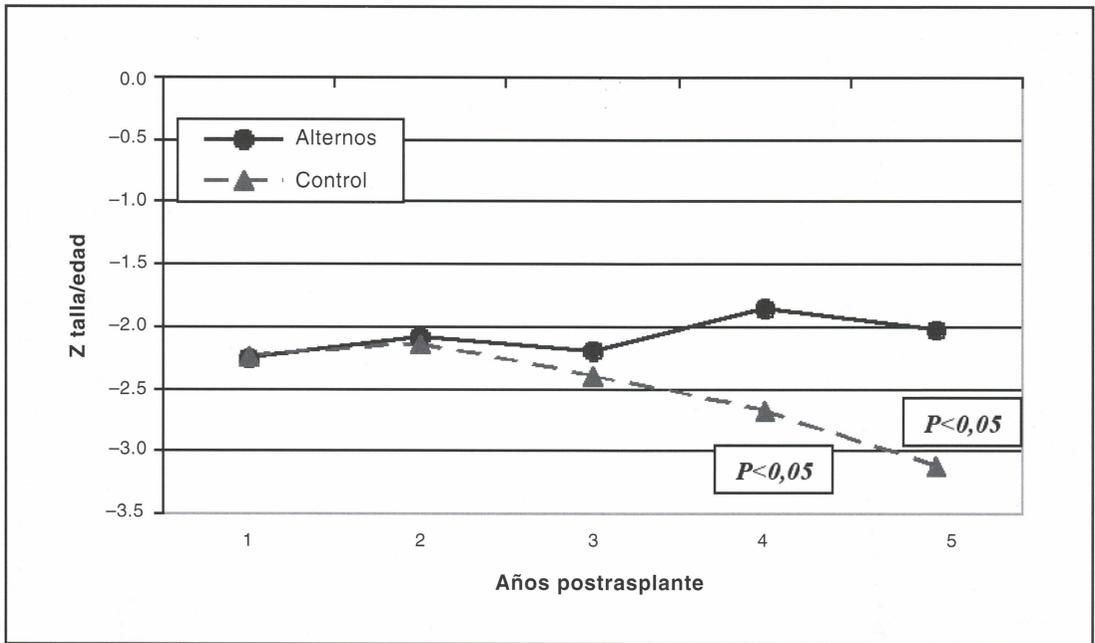


Figura 1: Curva de crecimiento (Z talla / edad) para el grupo en estudio y control entre los años 1 y 5 posttrasplante.

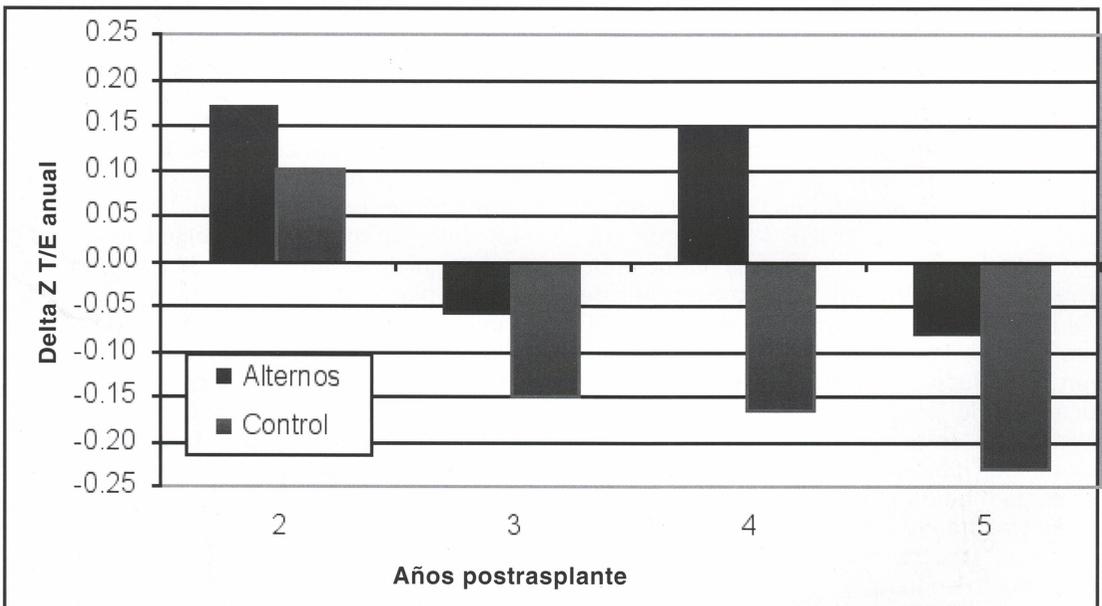


Figura 2: Velocidad de crecimiento (delta Z) para 4 años de seguimiento en el grupo estudio y control.

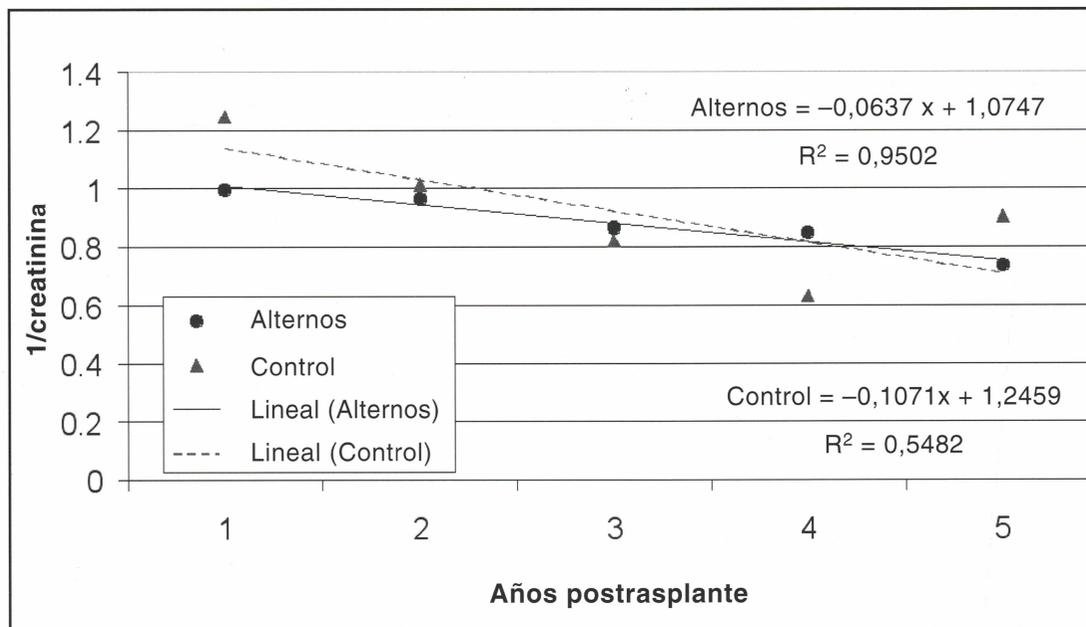


Figura 3: Curva de la evolución de la función renal expresada como el inverso de la creatininemia a 5 años para el grupo estudio y control.

DISCUSIÓN

Los corticoides tienen múltiples efectos adversos, entre los que destacan hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, Cushing, desmineralización ósea y retraso del crecimiento, siendo este último, en pediatría, el efecto más deletéreo. Se ha demostrado que los corticoides reducen la secreción de hormona de crecimiento probablemente por aumento de la secreción hipotalámica de somatostatina, disminuyen la biodisponibilidad de la IGF-1 (factor de crecimiento insulino similar tipo 1) induciendo una disminución en la producción de IGFBP-3 (proteína transportadora de IGF tipo 3) y de inhibidores de la IGF, disminuyen la producción de factores de crecimiento locales y la producción de matriz ósea²⁰. Existe una correlación lineal entre la dosis acumulada de corticoides y el grado de osteopenia medido por densitometría ósea en niños trasplantados renales, observándose mayor retraso de talla y peor velocidad de crecimiento en los pacientes con osteopenia más severa²¹. Este efecto deletéreo de los corticoides sobre el crecimiento en los niños trasplantados renales se suma al severo retraso de talla (Z T/E $-2,5$) con que llegan al

trasplante, producto del período de uremia previo, por lo que es especialmente importante recuperar la velocidad de crecimiento en la etapa posterior al trasplante.

El uso de hormona de crecimiento ha demostrado ser beneficiosa en esos pacientes, especialmente en el período previo al trasplante, considerándose una de las pocas indicaciones absoluta. Con este tratamiento se ha logrado alcanzar velocidad de crecimiento normal en niños urémicos, pudiendo suspenderse esta hormona después del trasplante, sin modificar la velocidad de crecimiento ni la edad ósea²². Por desgracia esta terapia es de alto costo por lo que no se utiliza rutinariamente en países en desarrollo.

La incorporación de la ciclosporina al tratamiento inmunosupresor ha permitido reducir la dosis de corticoides, con lo cual ha mejorado parcialmente el crecimiento de los niños trasplantados renales¹⁷, pero no se ha logrado alcanzar la velocidad de crecimiento de la población general en la mayoría de los casos⁵. Se han hecho intentos por retirar los corticoides, lográndose mejorar el crecimiento, pero con un índice de rechazo cercano al 30%, lo que resulta inaceptablemente elevado²³, puesto que cada episodio de

rechazo agudo reduce la sobrevida del injerto²⁴. Experiencias recientes con una nueva droga inmunosupresora, tacrolimus, ha permitido suspender los corticoides con un menor índice de rechazo, pero la experiencia es limitada y la terapia resulta de alto costo²⁵, lejana a la realidad de países en vías de desarrollo.

En la última década se han realizado experiencias exitosas destinadas a disminuir los efectos adversos de los corticoides al utilizarlos en días alternos, sin aumentar el índice de rechazo ni disminuir la función del injerto. Esta modalidad de terapia esterooidal produce menor desmineralización ósea²¹, menor disminución del cortisol plasmático²⁶, menor hipertrigliceridemia, sin embargo no mejora los niveles de hormona de crecimiento. Guest y Broyer en 1992 mostraron mejor crecimiento en niños trasplantados renales sometidos a tratamiento esterooidal en días alternos al compararlos con pacientes sometidos a igual dosis acumulada de corticoides, pero administrada en forma diaria, encontrando Delta Z T/E +0,49 versus -0,12 por año, durante dos años de seguimiento²⁷, por otra parte el informe NAPRTCS 2000 muestra una diferencia de Z T/E a los 2 años de terapia esterooidal de +0,31 en los que recibieron esteroides en días alternos y -0,06 en quienes los recibieron en forma diaria⁷.

Uno de los principales inconvenientes de las investigaciones acerca de la disminución de la dosis o retiro de esteroides en trasplante renal es que los pacientes sometidos a estas modalidades de terapia inmunosupresora son pacientes seleccionados, con buena función del injerto, por lo tanto el grupo control podría estar en desmedro desde el comienzo del estudio. Para disminuir este sesgo del grupo control, nosotros seleccionamos pacientes del grupo colaborativo de trasplante renal pediátrico chileno que cumplieran con similares requisitos que el grupo en estudio y que, salvo por los corticoides, fueron sometidos al mismo protocolo de inmunosupresión. De esta manera obtuvimos un grupo control concurrente, con un promedio de edad similar y de creatininemia incluso levemente inferior al grupo en estudio, lo cual de producir algún efecto, este iría en beneficio del grupo control.

En nuestro estudio observamos que el grupo sometido a esteroides en días alternos tuvieron en promedio en los cuatro años estudiados una tendencia a recuperar el dé-

ficit de talla, a diferencia del grupo con terapia esterooidal diaria cuya tendencia fue a disminuir su puntaje Z de talla para la edad. En promedio existió una diferencia en delta Z talla/edad de 0,16 al año entre ambos grupos, acumulando en los cuatro años estudiados una diferencia de 0,62 DS. Nuestros hallazgos se asemejan a los reportados por NAPRTCS y por Guest y Broyer, con ganancia de Z talla/edad en el grupo sometido a terapia esterooidal en días alternos, aunque la ganancia de nuestro grupo fue más discreta que la reportada por estos autores, probablemente por diferencias en el tamaño muestral. El grupo control sometido a terapia esterooidal diaria mostró una disminución progresiva del puntaje Z talla/edad, más marcada que la reportada por NAPRTCS y similar a los reportes de Guest y Broyer. Las diferencias en crecimiento pueden estar influidas porque el seguimiento de nuestro grupo es el doble (4 años) que el de estas publicaciones, o por otros factores no controlados en el presente estudio como nutricionales, socioeconómicos, raciales, u otros.

La función renal mostró una curva de declinación algo menor para el grupo 1 que para el grupo 2, confirmando que la terapia esterooidal en días alternos no representa un riesgo para la función y sobrevida del injerto en estos pacientes. Los episodios de rechazo para ambos grupos durante el período en estudio no pueden ser analizados estadísticamente por su bajo número.

La principal debilidad del presente estudio está dada por la imposibilidad de realizar asignación al azar de los grupos, así como también por la pérdida de pacientes a lo largo del estudio ya que no todos alcanzaron a completar los 5 años de seguimiento. Estas variables no controladas pueden producir sesgos involuntarios que afecten los resultados de talla. Complementando el presente estudio con más años de seguimiento y reclutando más pacientes, podremos definir el impacto real de esta modalidad de terapia esterooidal sobre la talla final de nuestros niños trasplantados renales.

Concluimos que la terapia inmunosupresora con esteroides en días alternos resultó segura sobre la función del injerto y permitió mejorar el canal de crecimiento en niños trasplantados renales durante los cuatro años de seguimiento, a diferencia de lo observado en niños sometidos a inmunosupresión con corticoides en dosis diaria.

REFERENCIAS

1. McDonald R, Donaldson L, Emmet L, Tejani A: A decade of living donor transplantation in North American Children: the 1998 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatric Transplantation* 2000; 4: 221-34.
2. Cano F, Pinto V, Rosati P, Lagos E, Hevia P: Trasplante renal pediátrico en Chile, Estudio multicéntrico. *Rev Chil Pediatr* 2000; 71: 553 (Abstract).
3. Cari JA, González C, Ledermann SE, Shaw V, Rees L: Outcome and growth of infants with severe chronic renal failure. *Kidney International* 2000, 57:1681-7
4. Tejani A, Cortes L, Sullivan EK: A longitudinal study of the natural history of growth posttransplantation. *Kidney International* 1996; 49 Suppl.53: s103-s108.
5. Fine RN: Growth post renal-transplantation in children: lessons from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 1997; 1: 85-9.
6. Poblete H: XIX cuenta de hemodiálisis crónica en Chile. Registro de diálisis, Sociedad Chilena de Nefrología 1999: 4-37.
7. Seikaly M, Ho PI (Martin), Emmet L, Tejani A: The 12th annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: renal transplantation from 1987 through 1998. *Pediatr Transplantation* 2001; 5: 215-31.
8. Hobbs A, Sexson S: Cognitive development and learning in the pediatric organ transplant recipient. *Journal of Learning Disabilities* 1993; 26: 104-13.
9. Fine RN, Stablein DM, Tejani A: Do children exhibit catch-up growth post transplant: North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study special study. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: S66-8.
10. Turenne MN, Port FK, Strawderman RL, et al: Growth rates in pediatric dialysis patients and renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 193-203.
11. Hokken-Koelega AC, van Zaal MA, van Bergen W, et al: Final height and its predictive factors after renal transplantation in childhood. *Pediatr Res* 1994; 36: 323-8.
12. Briscoe DM, Kim MS, Lillehei C, Eraklis AJ, Levey RH, Harmon WE: Outcome of renal transplantation in children less than two years of age. *Kidney international* 1992; 42: 657-62.
13. Leichter HE, Sheth KJ, Gerlach MJ, Franklin S, Stevens L, Casale AT: Outcome of renal transplantation in children aged 1-5 and 6-18 years. *Child Nephrol Urol* 1992; 12: 1-5.
14. Offner G, Latta K, Hoyer PF, Baum HJ, Ehrich JH, Pichlmayr R, Brodehl J: Kidney transplanted children come of age. *Kidney Int* 1999; 55: 1509-17.
15. Harmon WE, Sullivan EK: Cyclosporine dosing and its relationship to outcome in pediatric renal transplantation. *Kidney Int Suppl* 1993; 3: S50-5.
16. Berardinelli L, Raiteri M, Vegeto A: Pediatric renal transplantation from the early 1970's through the cyclosporine years at Policlinico University Hospital of Milan. *Clin Transpl* 1998; 229-38.
17. Guest G, Broyer M: Growth after renal transplantation: correlation with immunosuppressive therapy. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 143-6.
18. Van Dop C, Donohoue PA, Jabs KL, Bock GH, Fivush BA, Harmon WE: Glucose tolerance in children with renal allografts and effect of growth hormone treatment. *J Pediatr* 1991; 118: 708-14.
19. Kaiser BA, Polinsky MS, Palmer JA, Dunn S, Mochon M, Flynn JT, Baluarte HJ: Growth after conversion to alternate-day corticosteroids in children with renal transplants: a single-center study. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 320-5.
20. Tonshoff B, Mehls O: Factors affecting growth and strategies for treatment in children after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 1997; 1: 176-82.
21. Melgosa Hijosa M, Romero de Paz MD, Garcia Meseguer MC, Alonso Melgar A, Coya J, Navarro M: Value of bone densitometry in pediatric renal transplantation. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 373-7.
22. Motoyama O, Hasegawa A, Ohara T, et al: A prospective trial of steroid cessation after renal transplantation in pediatric patients treated with cyclosporine and mizoribine. *Pediatr Transplant* 1997; 1: 29-36.
23. Krejci K: Selected prognostic factors of long-term renal graft function. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1999; 142: 19-22.
24. Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML, et al: Tacrolimus in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 1996 Dec 27; 62: 1752-8.
25. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Blum WF, Drop SL: Levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and -II, IGF-binding protein-1 and -3, and cortisol in prednisone-treated children with growth retardation after renal transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 932-8.
26. Broyer M, Guest G, Gagnadoux MF: Growth rate in children receiving alternate day corticosteroid treatment after kidney transplantation. *J Pediatr* 1992; 120: 721-5.
27. Ferraris JR, Sorroche P, Legal S, Oyhamburu J, Brandi P, Pasqualini T: Effect of therapy with deflazacort on dyslipoproteinemia after pediatric renal transplantation. *J Pediatr* 1998; 133: 533-6.
28. Melter M, Briscoe DM: Challenges after pediatric transplantation. *Semin Nephrol* 2000; 20: 199-208.
29. Avner ED, Chavers B, Sullivan EK, Tejani A: Renal transplantation and chronic dialysis in children and adolescents: the 1993 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 65-73.
30. Benfield MR, McDonald R, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani A: The 1997 Annual Renal Transplantation in Children Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 1999; 3: 152-67.
31. Mehls O, Rigden S, Ehrich JH, Berthoux F, Jones EH, Valderrabano F: Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994. The child-adult interfase. The EDTA-ERA Registry. European Dialysis and Transplant Association, European Dialysis Association. *Nephrol Dial Transpl* AÑO; 11 (suppl. 1): 22-36.
32. Ferraris JR, Pasqualini T, Legal S, Sorroche P, Galich A, Pennisi P: Effect of deflazacort versus methylprednisolone on growth, body composition, lipid profile, and bone mass after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 682-8.
33. Fine R, Sullivan EK, Tejani A: The impact of recombinant human growth hormone treatment on final adult height. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 679-81.