

Trasplante renal en pediatría, una década de experiencia multicéntrica

Francisco Cano Sch.¹, Pía Rosati M.², Viola Pinto S.³, Ximena Quiero³, Elizabeth Lagos R.², Angela Delucchi B.¹, Pilar Hevia A.², Paulina Salas del C.³, Eugenio Rodríguez S.¹, Katica Ramírez P.³, Ana María Lillo¹

Resumen

El trasplante renal en pediatría representa la modalidad óptima de manejo de la insuficiencia renal crónica, ya que permite recuperar en diversos grados las severas complicaciones propias de la uremia, especialmente el retraso del crecimiento. **Objetivo:** Evaluar los resultados del trasplante renal pediátrico en 3 centros hospitalarios del país, en un período de 10 años (1989-1999). **Pacientes y Método:** Evaluación retrospectiva de los trasplantes renales en base a un protocolo común, efectuados en los hospitales Exequiel González Cortés, Luis Calvo Mackenna y San Juan de Dios, entre julio de 1989 y julio de 1999. Se analizaron 3 grupos de variables: un primer grupo de tipo descriptivo para variables demográficas; un segundo grupo para analizar el crecimiento desde el período de recién nacido hasta el último año de seguimiento, y un tercer grupo que analizó aspectos con relación al trasplante, en especial la inmunosupresión, las complicaciones y la función del injerto por períodos anuales. Las variables continuas fueron expresadas como promedio $\pm$ desviación estándar, el crecimiento como puntaje Z, la función renal se graficó como el inverso de creatinina en plasma, y al igual que la evaluación del rechazo agudo en relación al tipo de donante vivo o cadáver, se analizó con la prueba de χ^2 de Pearson. El análisis de la función renal en relación a los tiempos de isquemia tibia y fría se evaluó por el test t de Student, y la sobrevida a 1, 3 y 5 años para el injerto y pacientes se estudió por la curva de Kaplan Meier. Se consideró significativo un $p < 5\%$. **Resultados:** Se realizaron 98 trasplantes en 92 pacientes, edad $10,9 \pm 3,2$ años, rango 2 a 17; las 3 patologías más importantes causantes de la insuficiencia renal que llevó al trasplante fueron la nefropatía del reflujo, las displasias o hipoplasias renales, y la glomerulonefritis crónica. El crecimiento mostró una caída de un Z $-0,6$ al nacer a $-2,14$ al inicio de la diálisis ($p < 0,05$), y a $-2,57$ al momento del trasplante ($p < 0,05$). A los 3 años postrasplante el Z fue de $-2,38$, y a los 5 años $-2,93$. La sobrevida actuarial de los pacientes a 1, 3 y 5 años fue de 97,8 / 95,2 y 92,6 respectivamente para los trasplantes donante vivo, y de 92,6 / 92,6 y 92,6 en los mismos plazos para los trasplantes donante cadáver. La sobrevida del injerto fue de 89, 78 y 71% a 1, 3 y 5 años para donante vivo, y de 84, 76 y 70% respectivamente para donante cadáver. Entre las causas de pérdida del injerto destacan el abandono del tratamiento en 8 casos, la trombosis de los vasos renales en 6, el rechazo crónico en 4 y el rechazo agudo en 3 trasplantes. Las causas de fallecimiento en los 4 pacientes de la serie fueron una septicemia en 2 casos, una bronconeumonía por CMV en 1, y la ruptura de arteria renal en 1 caso. **Conclusiones:** Este reporte confirma que el trasplante renal pediátrico puede ser realizado en nuestro medio con aceptable morbilidad, baja mortalidad y con una sobrevida del injerto semejante a reportes internacionales. **(Palabras clave:** trasplante renal, inmunosupresores, crecimiento, injerto, sobrevida, complicaciones.)

1. Servicio de Pediatría, Departamento Pediatría Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna.
2. Servicio de Pediatría, Departamento Pediatría Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios.
3. Servicio de Pediatría, Departamento Pediatría Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Exequiel González Cortés.

Correspondencia: fcanosch@hotmail.com

Trabajo recibido el 8 de noviembre de 2001, devuelto para corregir el 23 de noviembre de 2001, segunda versión el 5 de diciembre de 2001, aceptado para publicación el 10 de diciembre de 2001.

Paediatric renal transplant: a decade of experience

Paediatric renal transplant is the treatment of choice in chronic renal failure (CRF), in that it permits the recuperation to differing degrees the severe consequences of uraemia, especially in terms of growth retardation. Objective: To evaluate the results of renal transplantation in 3 hospital centers during a 10 year period (1989-99). Patients and Methods: A retrospective study using a standard protocol carried out in the hospitals Exequiel González Cortés, Luis Calvo Mackenna and San Juan de Dios between July 1989 and July 1999. 3 types of variables were analyzed: 1) demographic description, 2) growth between birth and the last year of follow-up, and 3) transplant related factors, especially immunosuppression, transplant complications and graft function during annual periods. Continuous variables were expressed as mean $\pm$ SD, growth as Z score, renal function as 1/plasma creatinine, and together with the analysis of acute rejection in relation to live or cadaveric donor, were analyzed using Pearson's Chi-squared. Renal function with regards to warm or cold ischaemia was evaluated using Student's t-test, while Kaplan-Meier curves were used in the analysis of survival at 1, 3, and 5 years both for patients and grafts. In all the tests a p value < 0.05 was considered significant. Results: 98 transplants were carried out on 92 patients, aged 10.9 ± 3.2 years, range 2-17, the 3 most important causes of CRF were reflux nephropathy, renal dis- or hypoplasia and chronic glomerulonephritis. Growth showed a fall from a Z of -0.6 at birth, to -2.14 at the beginning of dialysis ($p < 0.05$) to -2.57 at the moment of transplant ($p < 0.05$). At 3 and 5 yrs post transplant the Z values were -2.38 and -2.93 respectively. Actuarial patient survival rates at 1, 3 and 5 yrs were 97.8, 95.2 and 92.6 for live donors and 92.6, 92.6, and 92.6 for cadaveric donors respectively. Graft survival for live donors was 89, 78 and 71% and cadaveric donors 84, 76 and 70% during the same time intervals. Reasons for graft failure were abandoning treatment 8 cases, renal vessel thrombosis 6, chronic rejection 4 and acute rejection 3 cases. 4 patients died, 2 from septicaemia, 1 from bronchopneumonia and 1 due to renal artery rupture. Conclusions: This report confirms that paediatric renal transplant can be performed in Chile with an acceptable morbidity, a low mortality and with graft survivals similar to international centers.

(Key words: renal transplantation, inmunosupresion, growth, graft, survival complications.)

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es reconocido en la última década como la modalidad terapéutica óptima en el paciente pediátrico con insuficiencia renal crónica (IRC)^{1, 2} ya que mejora su calidad de vida y hace posible su rehabilitación²⁻⁶. Además, son conocidos los efectos adversos de la falla renal en el desarrollo neurológico y en el crecimiento del niño⁷ los que no se previenen con la diálisis, mientras que un trasplante renal exitoso genera un estado fisiológico que permite su crecimiento y desarrollo⁸⁻¹³.

En las últimas tres décadas, gracias a los avances tecnológicos y de la inmunosupresión, ha mejorado significativamente la sobrevida tanto del paciente como del injerto^{6, 14-17}. Sin embargo, en el trasplante renal pediátrico existen factores técnicos, inmunológicos, metabólicos y psicológicos que implican diversos problemas y mayor riesgo que en la población adulta^{9, 15, 18-28} por lo que se requiere de un equipo especializado y multidisciplinario para así lograr óptimos resultados.

Con el fin de perfeccionar el manejo del paciente pediátrico trasplantado, actualmente se llevan a cabo en Europa y América, una serie de estudios colaborativos que permiten recopilar información de un número importante de pacientes. En 1987 se creó The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS), que actualmente recopila información de más de 100 centros de Canadá, Estados Unidos, México y Costa Rica, y cuyo último reporte anual¹⁶ incluye el seguimiento de más de 6 500 trasplantes. Este registro ha sido de gran ayuda al mostrar los resultados de un importante número de niños trasplantados, pudiendo determinar la morbilidad e identificar los factores que afectan significativamente la sobrevida del injerto en la población pediátrica.

En la actualidad, en nuestro país, se realizan aproximadamente 240 trasplantes renales al año^{29, 30}, cifra que irá en franco aumento al considerar que gracias a los avances en perinatología, nefrología, urología y nutrición, son más los niños que sobreviven con enfermedad renal y que serán candidatos a tras-

plante renal, incluso a edades tempranas, por lo que es fundamental el trabajo en conjunto del grupo pediátrico. Con este fin se inició en nuestro país, entre integrantes de la rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría un registro multicéntrico pediátrico, que actualmente incluye 3 hospitales, y que se espera ampliar en el futuro. El objetivo de este trabajo es evaluar los resultados del trasplante renal pediátrico en Chile en estos 3 centros hospitalarios, en un período de 10 años (1989-1999).

PACIENTES Y MÉTODO

Se diseñó un protocolo de trasplante renal común para los centros integrantes de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría, realizando una evaluación retrospectiva de los trasplantes efectuados en los hospitales Exequiel González Cortés, Luis Calvo Mackenna y San Juan de Dios, entre julio de 1989 y julio de 1999. Se construyó una hoja matriz que consideró 3 grupos de variables; un primer grupo de tipo descriptivo con relación a sexo, edad, diagnóstico de base, fecha de inicio de la diálisis y del trasplante; un segundo grupo para analizar el crecimiento desde el período de recién nacido hasta el último año de seguimiento, incluyendo el peso y talla al momento del inicio de la diálisis y del trasplante renal, y el tercer grupo analizó aspectos con relación al trasplante renal, edad, sexo y tipo de donante, compatibilidad HLA (antígenos A,B y DR del Complejo Mayor de Histocompatibilidad), tiempos de isquemia del riñón trasplantado, estado para citomegalovirus, inmunosupresión, complicaciones del trasplante y la función del injerto por períodos anuales.

Se definió como tiempo de isquemia fría las horas en que el riñón donante cadáver permaneció en hielo, período que va desde que es perfundido al momento de la extracción, hasta que es retirado de su ambiente frío para ser injertado en el receptor. Se definió como tiempo de isquemia tibia el período que sigue al retiro del riñón de su ambiente frío, hasta el momento de declampeo y reperusión en el receptor.

Las variables continuas fueron expresadas como promedio $\pm$ desviación estándar.

El crecimiento fue expresado como puntaje Z o *score* de desviación estándar, y fue analizado para los períodos recién nacido -diáli-

sis- trasplante renal, y luego para cada año de seguimiento postrasplante; se relacionó la velocidad de crecimiento con la edad al momento del trasplante y con el sexo del receptor, siendo comparados los resultados a través de la prueba t de Student; la función renal se graficó como el inverso de creatinina en plasma en mg/dl, y al igual que la evaluación del rechazo agudo en relación al tipo de donante vivo o cadáver se analizó con la prueba χ^2 de Pearson. El análisis de la función renal en relación a los tiempos de isquemia tibia y fría se evaluó por el test t de Student, y la sobrevida a 1, 3 y 5 años para el injerto y pacientes se estudió por la curva de Kaplan Meier.

Para todos los efectos se consideró como significativo un $p < 5\%$ ($p < 0,05$).

RESULTADOS

En el período analizado se realizaron 98 trasplantes en 92 pacientes, 6 segundos trasplantes, 44 donantes vivos, 54 varones. La edad promedio al trasplante fue de $10,9 \pm 3,2$ años, rango 2 a 17; 82 recibieron terapia inmunosupresora triasociada en base a prednisona, azatioprina y ciclosporina, 7 recibieron micofenolato mofetil, y 5 fueron tratados con terapia con anticuerpos. 6 trasplantes pertenecientes al inicio de la serie recibieron tratamiento solamente con prednisona y azatioprina.

Las 3 patologías más importantes causantes de la insuficiencia renal que llevó al trasplante fueron la nefropatía del reflujo, las displasias o hipoplasias renales, y la glomerulonefritis crónica; entre estas últimas la etiología más frecuente fue la glomerulonefritis focal y segmentaria, que iguala en frecuencia al síndrome hemolítico urémico y a las uropatías obstructivas (tabla 1).

Se registró una incidencia de rechazo agudo de un 40%, 20% y 2% durante el primero, segundo y tercer año, respectivamente, con una relación estadísticamente significativa al correlacionar el rechazo vs el tipo de donante vivo o cadáver, observándose al primer año 32 episodios de rechazo agudo en el grupo de trasplante cadáver, vs 17 episodios en el grupo donante vivo. Al estudiar cuántos pacientes mantenían una adecuada función renal a los 12 meses de trasplante, definida esta como un valor de creatinina < 1 mg/dl, se encontraron 28 pacientes en el

grupo trasplantado con donante vivo, vs 19 en el grupo donante cadáver, $p = 0,06$.

El crecimiento, expresado como Z talla / edad, mostró una caída desde $-0,6$ al nacer a $-2,14$ al inicio de la diálisis ($p < 0,05$), y a $-2,57$ al momento del trasplante ($p < 0,05$). A los 3 años postrasplante el Z fue de $-2,38$ y a los 5 años $-2,93$ (figura 1). Se encontró una correlación estadísticamente significativa para un mejor crecimiento y los pacientes trasplantados antes de los 12 años de edad, observación que se refuerza en los menores de 10 años.

En la distribución de los trasplantes según el mismatch (MM) o incompatibilidad HLA destaca un 41% de MM = 3 y un 15% de MM = 1.

El análisis de los tiempos de isquemia mostró que una menor isquemia tibia se relacionaba a una mejor función del injerto al año 1 de trasplante ($p < 0,001$), significación que se pierde después del primer año, a diferencia de la isquemia fría, que al ser menor a 20 horas mostró una significativa correlación con una mejor función renal a los años 1, 3 y 5 postrasplante ($p < 0,05$). Una isquemia fría mayor a 30 horas no mostró ningún efecto sobre la función renal en los períodos antes señalados.

Entre las principales complicaciones médicas se encontraron las infecciones, dentro de las cuales las 2 primeras fueron la infección urinaria, a repetición en 18 pacientes y como patología aislada en 8 casos ($n: 26$), y la infección por citomegalovirus en 18 casos, confirmados con antigenemia en 9, técnica de shell vial en plasma/orina en 7 pacientes, ascenso de títulos de IgM en 1 caso, y aparición de células de inclusión citomegálica en orina en 1 paciente; destaca el uso rutinario de la antigenemia en los últimos 3 años de esta serie retrospectiva; 5 pacientes presentaron cuadros sépticos, 3 de ellos asociados a *shock*, 1 urosepsis y 1 septicemia a *Klebsiella*; 3 pacientes fueron tratados por neumopatía aguda y 3 pacientes presentaron infecciones por virus herpes, 2 de ellos por varicela y 1 por herpes zoster. Entre las complicaciones médicas no infecciosas, 2 pacientes presentaron recaída de la enfermedad original, ambos portadores de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, uno de los cuales respondió al manejo con plasmaféresis y altas dosis de ciclosporina³⁰, 6 pacientes sufrieron una trombosis de vena renal, y en 1 paciente se detectó un tumor gástrico que fue manejado en forma quirúrgica. Entre las complicaciones quirúrgicas

Tabla

Etiología de la insuficiencia renal crónica en 98 trasplantes renales pediátricos, década 1989-1999

	n	%
Nefropatía del reflujo	23	23,4%
Displasia/hipoplasia	14	14,3%
Glomerulonefritis crónica	9	9,2%
GN focal y segmentaria	7	7,1%
Síndrome hemolítico urémico	7	7,1%
Uropatía obstructiva:	7	7,1%
Valvas uretrales: 4, Prunne Belly: 2, no clasificada: 1		
GN mesangiocapilar I	6	6,1%
Enfermedad de Alport	4	4,0%
Vejiga neurogénica	3	3,1%
Nefronoptosis	2	2,0%
Riñón poliquístico	2	2,0%
Lupus eritematoso	1	1,0%
Schonlein Henoch	1	1,0%
Vejiga neurogénica asociada	6	6,1%
Otros	6	6,1%

GN: Glomerulonefritis.

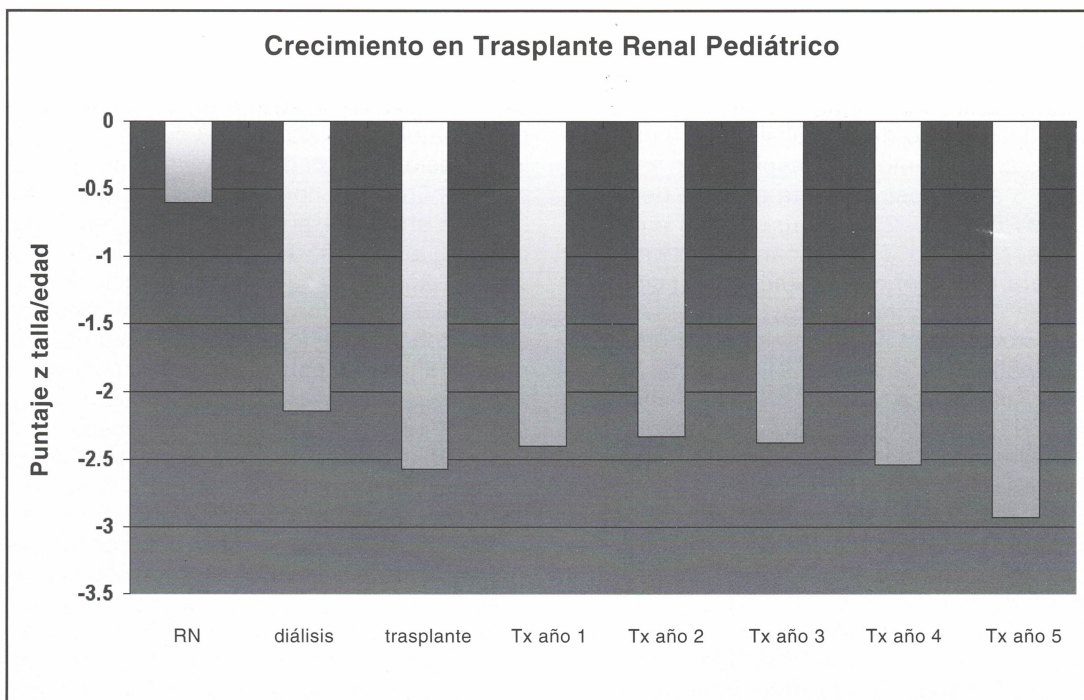


Figura 1: Crecimiento en trasplante renal pediátrico.

gicas destacaron durante el primer mes del trasplante 2 casos de hemoperitoneo, estallido renal en 3 pacientes, 1 de ellos asociado a hipertensión arterial y rescatado con la instalación de una malla de Marley en el polo sangrante, y 2 casos asociados a rechazo agudo. Entre las complicaciones más tardías se registraron 2 casos de uroperitoneo, 1 urinoma y 1 fístula urinaria; 5 linfocelos y 1 caso de estenosis de arteria renal diagnosticada por hipertensión arterial y manejada con dilatación endoscópica.

La sobrevida actuarial de los pacientes a 1, 3 y 5 años fue de 97,8 – 95,2 y 92,6 respectivamente para los trasplantes donante vivo, y de 92,6 – 92,6 y 92,6 en los mismos plazos para los trasplantes donante cadáver (figura 2). La sobrevida del injerto fue de 89, 78 y 71% a 1, 3 y 5 años para donante vivo, y de 84, 76 y 70% respectivamente para donante cadáver (figura 3).

Entre las causas de pérdida del injerto destacan el abandono del tratamiento en 8 casos, la trombosis de los vasos renales en 6 casos, el rechazo crónico en 4 casos y el rechazo agudo en 3 trasplantes. Las causas de fallecimiento en los 4 pacientes de la se-

rie fueron una septicemia en 2 casos, una bronconeumonía por CMV en 1 caso, y la ruptura de arteria renal en 1 caso.

DISCUSIÓN

El trasplante de órganos ha sido sin duda una de las innovaciones más importantes en la práctica clínica en los últimos 100 años, y en pediatría desde hace 50, cuando en 1952 Michon y col en París realizaron el primer trasplante renal pediátrico en un paciente varón de 16 años de edad, utilizando como donante a su madre, con una excelente evolución hasta el día 21 postrasplante en que se instaló una anuria irreversible falleciendo el paciente pocos días después³¹, en lo que fue la primera indicación respecto a que el principal problema en el futuro sería controlar el rechazo del injerto. 10 años después, Starlz demuestra la eficacia de la combinación inmunosupresora prednisona-azatioprina, al lograr una sobrevida de 3 años en un trasplante donante vivo de un paciente de 12 años con el riñón de su madre³². 10 años más tarde, en 1982, el mismo autor es el

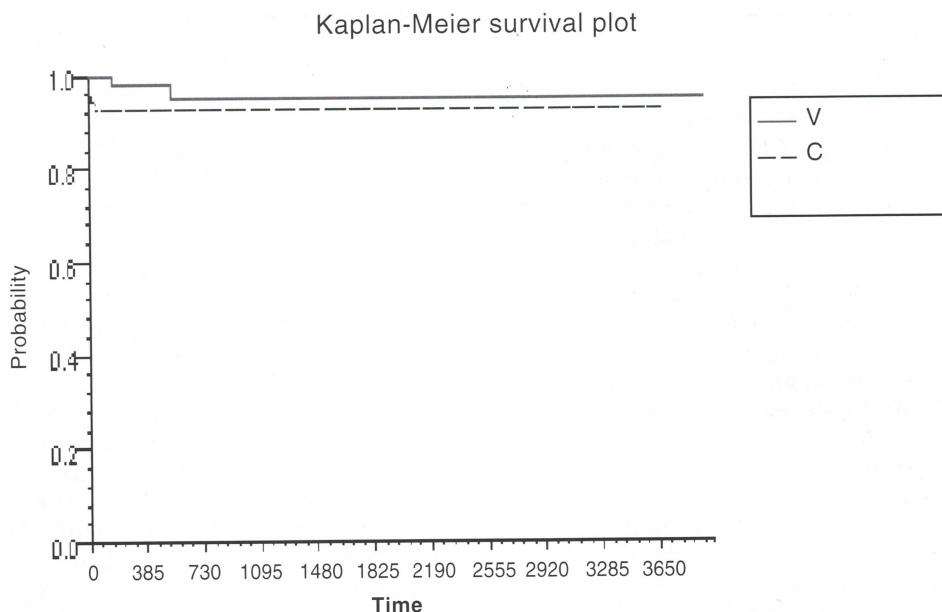


Figura 2: Sobrevida del paciente en 98 trasplantes renales pediátricos, década 1989-1999.

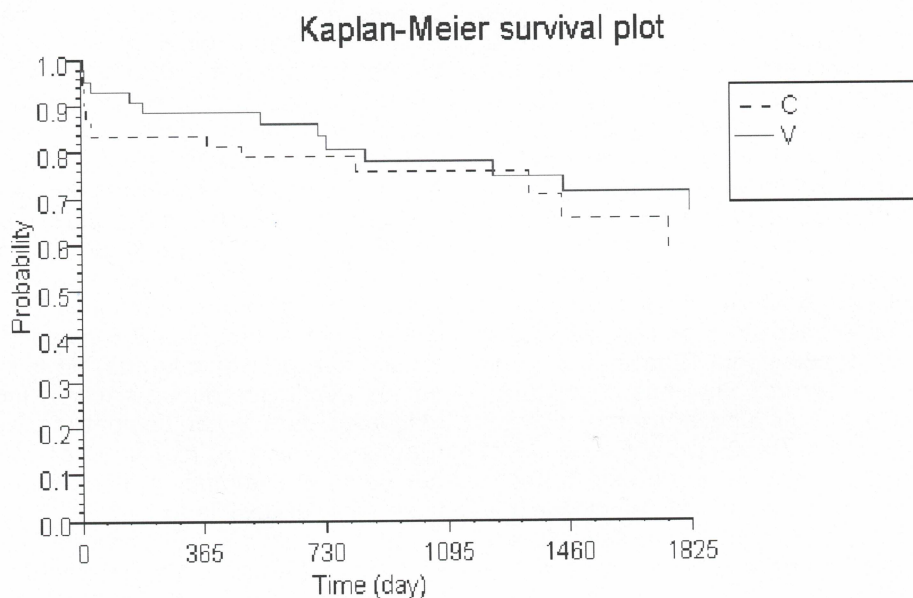


Figura 3: Sobrevida del injerto en 98 trasplantes renales pediátricos, década 1989-1999.

primero en introducir un nuevo inmunosupresor, la Ciclosporina, en el trasplante renal pediátrico, medicamento que significó un cambio radical en las curvas de sobrevida de los trasplantes. Durante la última década

la sobrevida reportada con esta triple terapia inmunosupresora, prednisona-azatioprina y ciclosporina, ha sido de aproximadamente un 90% para cada uno de los primeros 5 años de realizado el injerto.

En la década del 80 se produjo un nuevo importante avance con la introducción de los anticuerpos, entre los cuales el más usado fue el anticuerpo monoclonal OKT3, dirigido contra el complejo CD3 de los linfocitos humanos diferenciados. Igualmente se introdujo el uso de anticuerpos policlonales, como el suero antilinfocítico, timoglobulina y otros, con lo cual se evidenció una mejoría en la recuperación de los rechazos agudos, y una significativa diferencia en la sobrevida a 3 años de los riñones trasplantados^{15,16}. Ya en el año 1989 un antibiótico del tipo macrólido, el FK506, se demostró que poseía un mecanismo de acción inmunosupresor similar a la ciclosporina, inhibiendo la señal molecular generada en el receptor CD3 de la membrana del linfocito T a nivel del complejo citoplasmático calcineurina calmodulina, cuya activación lleva finalmente a la expresión y síntesis de interleukina 2, molécula clave en la amplificación de la respuesta inmune linfocitaria y el rechazo del órgano trasplantado. Posteriormente, en los últimos 10 años se han introducido medicamentos probadamente eficaces en el control del rechazo, como es el mofetil Micofenolato, que en los estudios tricontinentales³⁶⁻³⁸ ha mostrado reducción del rechazo agudo de hasta un 30% en los primeros 6 meses de trasplante. En la práctica clínica pediátrica, la reciente introducción de 2 formas del anticuerpo monoclonal CD25, Daclizumab and Basiliximab³⁹, que bloquean el receptor de la Interleukina 2 de los linfocitos T activados, ha significado un nuevo avance en el camino del control del rechazo en el trasplante renal pediátrico, al igual que probablemente lo mostrara en un corto plazo el uso del Sirolimus o Rapamicina, fármaco que se une al mismo receptor plasmático que el FK506 o Tacrolimus, pero que a diferencia del efecto de este último o de la ciclosporina que consiste en bloquear la formación del factor nuclear que activa la síntesis de interleukina 2, parece unirse a una proteína citoplasmática denominada RAFT o blanco de rapamicina, bloqueando la capacidad de los linfocitos T de entrar en el ciclo mitótico a nivel de la fase G1-S⁴⁰.

La experiencia presentada en este estudio multicéntrico es la primera evaluación del trasplante renal pediátrico en nuestro país, lo cual en cifras dista mucho de los 6 534 pacientes analizados en la última comunicación del NAPRTCS 1987-1998¹⁶, pero que tiene el indudable valor de mostrar

una realidad que reúne la primera década de trasplante renal en Chile. La sobrevida de los 98 injertos analizados de 89, 78 y 71% a 1, 3 y 5 años para donante vivo, y de 84, 76 y 70% respectivamente para donante cadáver, incluye datos de los primeros años de esta experiencia, lo cual implica pacientes en etapa preciclosporina y en una etapa de aprendizaje por parte de cada centro participante. En el NAPRTCS la sobrevida a 3 y 5 años de la década analizada fue de 85 y 80% para DV, y 73 y 65% para DC, cifras que muestran mejores resultados en el trasplante vivo, y similares resultados en el donante cadáver al compararlo con nuestra serie. Es de extremo interés el análisis de los factores de riesgo para la sobrevida del injerto en DC que presenta el NAPRTCS, no analizados en nuestra casuística por ser aún de pocos pacientes, y que muestra una significación estadística menor a $p < 0,05$ para la edad del receptor si es menor de 2 años, edad del donante si es menor de 6 años, existencia de un trasplante previo, no uso de terapia inductora con anticuerpos poli o monoclonales (no considera la última generación de bloqueadores de la IL2), existencia de más de 5 transfusiones en la etapa pretrasplante, trasplantes con 0 compatibilidad en el HLA (0 match), y un tiempo de isquemia fría superior a 24 h. Este último factor de riesgo identificado fue evaluado por nuestro estudio, mostrando una clara correlación positiva entre la creatininemia como índice de función del injerto hasta los 5 años, y un tiempo de isquemia fría inferior a 20 h, correlación que se pierde después de las 30 h de isquemia fría, de lo cual podemos inferir que deben hacerse todos los esfuerzos para evitar tiempos de isquemia fría superiores a 30 h, y en lo posible obtener tiempos inferiores a 20 h de congelamiento tisular del injerto.

Otro factor de gran importancia es el análisis del crecimiento en nuestra población de niños trasplantados. A diferencia de los estudios en adultos, que miden los resultados por morbilidad, en pediatría uno de los índices más sensibles para evaluar la terapia de sustitución renal en niños urémicos, es el crecimiento alcanzado con el tratamiento. La caída desde un Z -0,6 al nacer a -2,14 al inicio de la diálisis, y a -2,57 al momento del trasplante refleja el impacto de la condición urémica en este aspecto. Una vez trasplantados los pacientes, a los 3

años el Z fue de $-2,38$, y a los 5 años $-2,93$, con una correlación estadísticamente significativa para un mejor crecimiento en los pacientes trasplantados antes de los 12 y de los 10 años de edad. El NAPRTCS amplía esta información al mostrar un déficit de talla de $-1,97$ al momento del trasplante, valor algo superior a la cifra local, y describe que en los pacientes trasplantados antes de los 5 años de edad fue posible observar un crecimiento acelerado o *catch-up growth*, definido como la ganancia de talla en más de 0,5 SDS, con especial mención al crecimiento de $+0.75$ SDS observado en los pacientes trasplantados antes de los 2 años de edad. Estos resultados no son posibles de comparar con los nuestros, debido a que en un número indeterminado de pacientes del NAPRTCS se usó hormona del crecimiento, realidad que en nuestro país aún no es posible aplicar debido al alto costo involucrado. Sin embargo, la notable caída evidenciada en nuestro informe para los niños urémicos antes de su ingreso a diálisis, como también las observaciones respecto al crecimiento y la edad del trasplante, permiten concluir que la aplicación de estas terapias de sustitución debe ser iniciada en la forma más precoz posible en la vida del niño urémico, de acuerdo al estricto criterio del médico especialista, ya que una vez que se ha perdido el potencial de crecimiento de los primeros 2 años de vida y de la etapa de pubertad, no es posible recuperar el déficit de talla en el futuro. Es de interés al respecto señalar que en el informe del NAPRTCS un 24,1% de los trasplantes analizados, casi una cuarta parte de la población trasplantada, fue practicado en la forma denominada "preventiva", esto es, sin pasar por la etapa de diálisis.

Otro aspecto que es de importancia analizar, son las complicaciones que se encuentran en la evolución de los pacientes trasplantados. Algunas de ellas pueden ser tratables, sin embargo otras son causa de pérdida del injerto. En la larga lista de complicaciones que significaron una pérdida del injerto en la publicación del NAPRTCS, destacan en primer lugar el rechazo agudo y crónico, con 230 y 437 casos, respectivamente, casi el 50% de todas las causas de falla del trasplante, valores superiores a los encontrados en la población adulta. Esta diferencia se ha atribuido a varios factores propios de los niños como son una mayor reactividad inmunológica^{44,45}, diferencia en

el metabolismo de las drogas y a retraso en el diagnóstico y tratamiento del rechazo^{46,47}. Todo esto refuerza la idea respecto a que se debe trasplantar buscando la máxima histocompatibilidad y con el mejor tratamiento inmunosupresor disponible, adaptado a la población pediátrica. En nuestro estudio se detectó un 40% de rechazo agudo durante el primer año, con una clara relación con el origen del órgano vivo o cadáver; sin embargo, la mayoría de los episodios fueron rescatables con el uso de metilprednisolona en dosis de 10 mg/kg/día en 3 días sucesivos. La importancia del oportuno diagnóstico y tratamiento de los episodios de rechazo agudo, y en especial su prevención, queda demostrada por el impacto del rechazo agudo en la sobrevida del injerto a largo plazo. El informe NAPRTCS al respecto⁴¹ mostró que el rechazo agudo precoz o tardío constituía un factor de riesgo para el desarrollo de rechazo crónico, y que la existencia de 1 episodio de rechazo agudo incrementaba el riesgo de rechazo crónico en 3 veces, cifra que aumentaba a 12 al existir 2 o más episodios de rechazo agudo. Un episodio de rechazo agudo tardío, es decir, más allá de los 12 meses de trasplante, aumentó el riesgo en 6 veces el valor normal. El rol que juega la aparición de los nuevos medicamentos en la disminución del rechazo agudo es de la mayor importancia, tal como se ha demostrado en los estudios de micofenolato^{37, 38}, y con la introducción de los anticuerpos antirreceptor de IL2, que disminuyen la incidencia de rechazo agudo desde un 44 a un 30% aproximadamente en estudios publicados en experiencias multicéntricas^{42,43}.

Otras de las complicaciones que son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el paciente trasplantado son las infecciones. Su incidencia general es difícil de establecer. Según informes de la literatura, las infecciones bacterianas se presentan en un 47%, citomegalovirus 8-32%, herpes simples 53%, varicela zoster 4-12%, candida 2% y *Pneumocystis carinii* 5-10%⁴⁸. Más del 50% de los trasplantados presenta uno o más episodios de infección durante el primer año de trasplante y cerca de la mitad de las muertes en trasplante renal pediátrico son por esta causa⁴⁹. El impacto de las infecciones sobre nuestro grupo queda en evidencia al presentarse como la complicación médica más frecuente y ser la principal causa de muerte.

La infección bacteriana que se presenta con mayor frecuencia en los receptores de trasplante renal es la infección urinaria (ITU). La mayoría de ellas ocurre durante el primer mes de trasplante y se asocia frecuentemente a bacteremia. Su incidencia varía entre un 5 a 36% en diferentes series⁵⁰⁻⁵³. En nuestro grupo se presentó en un 26% de los pacientes, y en más de la mitad de los casos fue recurrente. Los factores que se han asociado con un mayor riesgo de ITU incluyen ITU pretrasplante, enfermedad renal poliquística, diabetes mellitus, cateterización vesical postrasplante, vejiga neurogénica, inmunosupresión y complicaciones asociadas con la anastomosis ureteral. Su prevención con el retiro precoz de la sonda vesical, tutor ureteral y el uso de profilaxis antibiótica ha disminuido considerablemente esta complicación⁵⁴⁻⁵⁶.

El CMV es considerado como uno de los patógenos oportunistas más frecuentes y el de mayor importancia en el paciente trasplantado tanto por sus efectos directos producidos por la invasión microbiana en los diferentes tejidos, como por sus efectos indirectos mediado por citoquinas elaboradas como consecuencia de la replicación viral, a las que actualmente se les reconoce un rol patogénico en la injuria aguda y crónica del injerto^{57,58}. Su incidencia es variable (8 a 70%) dependiendo de la presencia del virus latente en el donante y receptor, de la terapia inmunosupresora y de la profilaxis utilizada⁵⁹⁻⁶¹. Son de mayor riesgo de presentar infección por CMV los receptores negativos que reciben un órgano de donante CMV positivo y la utilización de terapia antilinfocítica. En nuestro grupo se presentó infección por CMV en un 18%, falleciendo uno de ellos (mortalidad 5%).

Entre las causas de pérdida de injerto además del rechazo cabe hacer mención de la trombosis de vasos renales y el abandono de tratamiento, ambos de mayor riesgo en el grupo pediátrico y concordante con nuestros hallazgos.

La trombosis renal (TR) es una complicación devastadora puesto que, cuando se presenta, lleva a la pérdida del injerto en la mayoría de los casos y se puede acompañar de eventos potencialmente letales como ruptura del injerto, hemorragia masiva, complicaciones tromboembólicas y sepsis. Su incidencia varía entre 0,5 a 6,2% en diferentes estudios⁶²⁻⁶⁶ y corresponde al 30 a 50%

de las causas de pérdida precoz del injerto (antes de 90 días). En el reporte de la NAPRTCS la TR representa el 12,8% de las causas de falla del injerto¹⁶ y en nuestro grupo un tercio de las pérdidas (6/21) fue por esta causa. Los mecanismos patogénicos exactos son desconocidos, pero se han identificado numerosos factores de riesgo tales como problemas técnicos quirúrgicos (daño endotelial, angulación de los vasos, compresión por hematoma o linfocèle), factores hemodinámicos perioperatorios^{62,63}, isquemia fría prolongada^{64,65}, evolución con necrosis tubular aguda^{62,65}, rechazo agudo e hiperagudo⁶⁶, donante menor de 5 años^{67,68}, receptor menor de 5 años^{65,68}, función renal residual de los riñones nativos^{64,69}, segundo trasplante⁶⁵, estados de hipercoagulabilidad^{66,70} y tratamiento inmunosupresor. Dado el pobre pronóstico de los procesos trombóticos, los esfuerzos se deben centrar en las medidas preventivas como son la optimización de la técnica quirúrgica, relativa sobrehidratación del paciente al momento del trasplante^{63,69}, cuidadoso monitoreo hemodinámico intra y postoperatorio, reemplazando de manera agresiva las pérdidas con coloides y cristaloides y el uso profiláctico de heparina en los pacientes de alto riesgo⁶⁸.

Por último, hay que considerar la falta de adherencia a la terapia inmunosupresora que si bien es frecuente a todas las edades, la magnitud de este hecho parece ser mayor en el grupo pediátrico. En nuestro grupo, 8 de los 21 injertos que se perdieron fueron por esta causa. En el reporte de la NAPRTCS corresponde a solo un 3% de las pérdidas de injerto¹⁶, pero estudios más dirigidos⁷¹ muestran falta de adherencia a la terapia entre un 30% a 60% de la población pediátrica trasplantada siendo los valores más altos en el grupo adolescente. La mayoría de estos casos se relaciona con uno o varios episodios de disfunción del injerto, produciendo en un alto porcentaje alza de la creatinina persistente y llegando en algunos de ellos a la pérdida del injerto, lo que se refleja claramente en nuestros resultados. Los grupos de riesgo son principalmente los adolescentes, sexo femenino, inestabilidad familiar y baja autoestima⁷². Todos estos factores se encuentran frecuentemente en nuestra población, por ello es fundamental reforzar redes de apoyo psicológicos y sociales que permitan disminuir la mala adherencia al tratamiento y el abandono de terapia.

En resumen, este reporte confirma que el trasplante renal pediátrico puede ser realizado en nuestro medio con aceptable morbilidad, baja mortalidad y con una sobrevida del injerto semejante a reportes internacionales. Uno de los grandes obstáculos para lograr una rehabilitación completa en el paciente trasplantado es el retardo de crecimiento, exacerbado en nuestro grupo, por lo que se deberá incentivar en lo posible el trasplante renal precoz, idealmente antes de la pubertad para minimizar la pérdida del potencial de crecimiento. Tanto el rechazo como las infecciones siguen siendo los dos problemas mayores en los pacientes trasplantados por lo que se deberá ofrecer el mejor tratamiento inmunosupresor adaptado a la población pediátrica y revisar permanentemente los protocolos de vigilancia y profilaxis de infecciones para así lograr óptimos resultados.

REFERENCIAS

1. *Fine RN*: Renal transplantation for children-the only realistic choice. *Kidney Int* 1985; 28: S-15.
2. *Fine R, Tejani A*: Renal transplantation in children. *Nephron* 1987; 47: 81.
3. *Browndridge G, Fielding D*: Psychosocial adjustment to end-stage renal failure: comparing haemodialysis, continous ambulatory peritoneal dialysis and transplantation. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 612-6.
4. *Morel P, Almond PS, Matas AJ, et al*: Long-term quality of life after kidney transplantation in childhood. *Transplantation* 1991; 52: 47-53.
5. *Potter DE, Najarian J, Belzer F, Holliday MA, Horns G, Salvatierra O*: Long term results of renal transplantation in children. *Kidney Int* 1991; 40: 752-6.
6. *Potter DE*: Long-Term Outcome of kidney transplantation in children. En: Tejani AH, Fine RN, editores. *Pediatric Renal Transplantation*, 1 ed. New York: Wiley-Liss, Inc. 1994: 525-533.
7. *French JH, Rapin I, Martinez WC*: Neurologic complications of renal failure and their treatment. En: Edelman CM Jr, editor. *Pediatric Kidney Disease*. 2nd ed. 1992: 695-723.
8. *Cohn RA*: Premptive transplantation. En: Tejani AH, Fine RN, editores. *Pediatric Renal Transplantation*. 1th ed. New York: Wiley-Liss, Inc. 1994: 87-93.
9. *Fine RN, Ettenger R*: Renal transplantation in children. En: Morris PJ editor. *Kidney Transplantation*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 412-459.
10. *Najarian JS, Almond PS, Mauer M, et al*: Renal transplantation in the first year of life: The treatment of choice for infants with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2 (Suppl): 228.
11. *Najarian JS, Almond PS, Gilligam KJ, et al*: Renal transplantation in the first five years of life. *Kidney Int* 1993; 44 (Suppl. 43): 40-4.
12. *Tejani A, Sullivan K*: Long-term follow-up of growth in children post-transplantation. *Kidney Int* 1993; 44 (Suppl 43): 56-58.
13. *Wolff G*: Pretransplantation and posttransplantation psychosocial evaluation En: Tejani AH, Fine RN, editores. *Pediatric Renal Transplantation*. 1 ed. New York: Wiley-Liss, Inc. 1994: 109-135.
14. *Broyer M, Ehrich J, Jones E, Selwood N*: Five year survival of kidney transplantation in children: Data from the European (EDTA-ERA) Registry. *Kidney Int* 1993; 44 (Suppl 43): 22-5.
15. *Waradley BA, Hébert D, Sullivan EK, Alexander SR, Tejani A*: Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 49-64.
16. *Benfield MR, McDonald R, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani A*: The 1997 annual renal transplantation in children report of North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 1999; 3: 152-67.
17. *Millan MT, Sarwal MM, Lemley KV, Yorgin P, Orlandi P, So S, Alexander S, Salvatierra O Jr*: A 100% 2 year graft survival can be attained in high-risk 15-kg or smaller infant recipients of kidney allografts. *Arch Surg* 2000; 135: 1063-8.
18. *Arbus GS, Hébert D*: Impact of recipient age on renal allograft outcome. En: Tejani AH, Fine RN, editores. *Pediatric Renal Transplantation*. 1th ed. New York: Wiley-Liss, Inc. 1994: 165-185.
19. *Ettenger R, Blifeld C, Prince H, et al*: The pediatric nephrologist in dilemma: Growth after transplantation and its interaction with age as a possible immunologic variable. *J Pediatr* 1987; 111: 1022-5.
20. *Ettenger RB*: Children are different: the challenges of pediatric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 668-72.
21. *Ettenger RB*: Improving the utilization of cadaver kidneys in childer. *Kidney Int* 1993; 44 (Suppl 43): 99-103.
22. *Tejani A, Stablein D, Alexander S, Fine R, Harmon W*: Analysis of rejection outcomes and implications -A report of The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1995; 59: 500-4.
23. *Alexander SR, Arbus GS, Butt KMH, et al*: The 1989 report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 542-53.
24. *Kohaut EC, Tejani A*: The 1994 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 422-34.
25. *Gagnadoux MF, Niaudet P, Broyer M*: Non-immunological risk factors in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 89-95.
26. *Jones JW, Matas AJ, Najarian JS*: Surgical Technique. En: Tejani AH, Fine RN, editores. *Pediatric Renal Transplantation*. 1 ed. New York: Wiley-Liss, Inc. 1994: 187-200.
27. *Matas AJ, Chavers BM, Nevins TE, Mauer SM, Kashtan CE, Cook M, Najarian JS*: Recipient evaluation, preparation, and care in pediatric transplantation: The University of Minnesota protocols. *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl. 53): 99-102.

28. Ettenger R, Rosenthal J, Marik J, et al: Improved cadaver renal transplant outcome in children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 137-42.
29. Informe anual. Corporación de fomento del trasplante de Chile 2000: 16.
30. Delucchi A, Rodríguez E, Cano F, Wolff E: Focal segmental glomerulosclerosis relapse after transplantation: treatment with high cyclosporine doses and a short plasmapheresis course. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 786-87.
31. Michon I, Hamburguer J, Oeconomos N, et al: Une tentative de transplantation renale chez l'homme: aspects médicaux et biologique. *Presse Med* 1953; 61: 1419-23.
32. Starlz Te, Marchioro TL, Porter KA, Tanous DF, Carey T: The role of organ transplantation in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 1966; 13: 381-422.
33. Ettenger RB, Rosenthal JT, Marik J, Grimm PC, Nelson P, Malekzadeh MH, Fine R: Long-term results with cyclosporine immune suppression in pediatric cadaver renal transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 1011-2.
34. Suthanthiran M, Strom T: Renal transplantation. *N E J M* 1994; 331: 365-73.
35. Hirata M., Terasaki P: Pediatric renal transplantation. In: Terasaki and Cecka editores. *Clinical Transplants*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, CA.:1994: 395-401.
35. Sollinger H.: for the US Renal Transplant Mycophenolate Study Group. MMF for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 225-32.
36. European MMF Co-operative Study group. Placebo controlled study of MMF combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345:1321-5.
37. Ettenger R, Cohen A, Nast C, Moulton L, Marik J, Gales B: Mycophenolate mofetil as maintenance immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29:340-1.
38. Vester U, Kranz B, Testa G, Malago M, Beelen D, Broelsch C, Hoyer P: Efficacy and tolerability of interleukin-2 receptor blockade with basiliximab in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 2001; 5: 297-301.
39. Danovitch G: Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. In: Danovitch G. *Handbook of Kidney Transplantation* 2000, Ed. Little Brown and company, Boston , New York, Sd Ed. 2000: 55-9.
40. Tejani A: The impact of acute rejection on chronic rejection: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2000; 4: 107-111.
41. Nahan B, Moore R, Amlot P, Schmidt A, Abeywickrama K, Souillou J, and the CHIB 201 International Study Group: Randomized trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997; 350: 1193-8.
42. Kahan B, Rajagopalan P, Hall M, and the US Simulect Renal study Group: Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 1999; 67: 276-84.
43. Ettenger R, Blifeld C, Prince H: The pediatric nephrologist in dilemma: Growth after transplantation and its interaction with age as a possible immunologic variable. *J Pediatr* 1987; 111: 1022-5.
44. Fine RN, Ettenger R: Renal transplantation in children. En: Morris PJ editor. *Kidney Transplantation*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 412-59.
45. Arbus GS, Hébert D: Impact of recipient age on renal allograft outcome. En: Tejani AH, Fine RN, editores. *Pediatric Renal Transplantation*. 1th ed. New York: Wiley-Liss, Inc. 1994: 165-85.
46. Tejani A, Stablein D, Alexander S, Fine R, Harmon W: Analysis of rejection outcomes and implications -A report of The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1995; 59: 500-4.
47. Snyderman DR: Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (suppl 1): S5-S8.
48. Waradley BA, Hébert D, Sullivan EK, Alexander SR, Tejani A: Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 49-64.
49. Muñoz P: Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Cin Infects Dis* 2001; 33 (suppl 1): 53-7.
50. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH: Urinary tract infection in the immunocompromised host: lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 707-17.
51. Sharifian M, Rees L, Trompeter RS: High incidence of bacteriuria following renal transplantation in children. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 432-5.
52. Takai K, Aoki A, Suga A, Tollema J, Wilczek HE, Naito K, Groth CG: Urinary tract infections following renal transplantation. *Transplant Proc* 1998; 165: 3140-1.
53. Rabkin DG, Stifelman MD, Birkhoff J, et al: Early catheter removal decreases incidence of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; 30: 4314-6.
54. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG: A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990; 83: 255-74.
55. Moisés Neto M, Costa RS, Reis MA, et al: Use of ciprofloxacin as prophylactic agent in urinary tract infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1997; 11: 446-52.
56. Avery RK: The relationship between cytomegalovirus and chronic allograft dysfunction. *Medscape* 2000 sept. Available from: <http://www.medscape.com/Medscape/transplantation/ClinicalMgmt/CM.v07/public/index-CM.v07.html>.
57. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH: Recent advances in diagnosis and management of infection in the organ transplant recipient. *Sem Nephrol* 2000; 20: 148-63.
58. Paya CV: Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of solid-organ transplant. *Cin Infects Dis* 2001; 32: 596-603.
59. Singh N. Preemptive therapy universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Cin Infects Dis* 2001; 32: 742-51.

60. *Van de Bij W, Speich R*: Management of cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation. *Cin Infects Dis* 2001; 33 (supl 1): 32-7.
61. *Bakir N, Sluiter WJ, Ploeg RJ, van Son WJ, Tegzess AM*: Primary renal transplant thrombosis in children. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 140-7.
62. *Parrot NR*: Early graft loss: the Cinderella of transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl 1): 32-5.
63. *Harmon WE, Stablein D, Alexander ST, Tejani A*: Graft thrombosis in pediatric renal transplant recipients- A report of The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1991; 51: 406-12.
64. *Singh A, Stablein D, Tejani A*: Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation. A special Report of The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1997; 63: 1263-7.
65. *Penny MJ, Nankivell BJ, Disney AP, Byth K, Chapman JR*: Renal graft thrombosis. *Transplantation* 1994; 58: 565-9.
66. *Harmon WE, Alexander ST, Tejani A, Stablein D*: The effect of donor age on graft survival in pediatric cadaver renal transplant recipients- A report of The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1992; 54: 232-7.
67. *Broyer M, Gagnadoux MF, Sierro A, Niaudet P*: Utilisation d'héparine de bas poids moléculaire à titre préventif dans les greffes rénales chez l'enfant. Procédente de el Séminaire de Néphrologie Pédiatrique. Hospital Necker-Enfants Malades; 1990 Marzo 26-27; Paris, Francia; 1990: 34-8.
68. *van Lieburg A, de Jong M, Hoitsma F, Buskens F, Schröder C, Monnens L*: Renal transplant thrombosis in children. *J Ped Surgery* 1995; 30: 615-9.
69. *Heidenreich S, Dercken C, August C, Koch HG, Nowak-göttl U*: Hight rate of acute rejections in renal allograft recipients with thrombophilic risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1309-13.
70. *Rovelli M, Palmeri D, Vossler E, Bartus S, Hull D, Schweizer R*: Noncompliance in renal transplant recipients: Evaluation by socioeconomic groups. *Transplant Proc* 1989; 21: 3979-81.
71. *Cole BR*: Noncompliance to medical regimens. En: Tejani AH, Fine RN, editores. *Pediatric Renal Transplantation*. 1th ed. New York: Wiley-Liss, Inc. 1994: 397-408.

AVISO A LOS AUTORES

Por acuerdo del Comité Editorial, la Revista Chilena de Pediatría devolverá sin tramitar todos los trabajos que no den estricto cumplimiento al *Reglamento de Publicaciones* y a las *Instrucciones a los Autores* que se editan en cada número de la Revista.