
Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

EVOLUCIÓN DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS CON TRASPLANTE RENAL

Egilea /Autor:

Leire Moreno Gondra

Zuzendaria / Director/a:

Leire Gondra Sangroniz

Agradecimientos

*A Borja Santos Zorrozua, colaborador de bioestadística de Biocruces.
Al equipo de Nefrología Infantil del Hospital Universitario Cruces y, en especial, a
mi tutora Leire Gondra Sangroniz, por su tiempo y dedicación durante todo el
proceso de elaboración de este trabajo.*

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA?	1
1.2.	EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS	2
1.3.	TRATAMIENTO DE LA ERC	4
1.3.1.	Diálisis y trasplante renal	5
1.4.	RETRASO EN EL CRECIMIENTO	6
2.	HIPÓTESIS	11
3.	OBJETIVOS	12
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	13
4.1.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
4.2.	ÁSPECTOS ÉTICOS	16
4.3.	LIMITACIONES	16
5.	RESULTADOS	18
5.1.	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	18
5.2.	CRECIMIENTO DE LOS PACIENTES A LO LARGO DE LA EVOLUCIÓN	22
6.	DISCUSIÓN	28
7.	CONCLUSIONES	35
8.	BIBLIOGRAFÍA	38
9.	ANEXO	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estadios de la enfermedad renal crónica según las guías de KDIGO 2012..	2
Figura 2. Gráfica de Karlberg.	7
Figura 3. Etiología de la enfermedad renal crónica.	20
Figura 4. Porcentaje de pacientes que han precisado o no diálisis pretrasplante.	21
Figura 5. Causas de pérdida de injerto renal.	22
Figura 6. Talla de los pacientes pre y pos-trasplante.	23
Figura 7. Edad de diagnóstico de enfermedad renal crónica de los pacientes según si han recibido o no tratamiento con hormona de crecimiento pos-trasplante.	24
Figura 8. Talla final de los pacientes en función de si han recibido o no tratamiento con hormona de crecimiento pos-trasplante.	25
Figura 9. Talla al final del estudio según el tipo de diálisis.	27

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores implicados en el retraso de crecimiento en la enfermedad renal crónica.	9
Tabla 2. Características de los pacientes y de los trasplantes.	19
Tabla 3. Talla final de los pacientes según la etiología de la enfermedad renal crónica.	25
Tabla 4. Distribución de la talla pos-trasplante al final del estudio según el tipo de diálisis.	26
Tabla 5. Nivel de significación estadística según valor p de las comparativas entre la talla final pos-trasplante y el tipo de diálisis.	27
Tabla 6. Talla final en pacientes adultos al final del estudio que han recibido o no tratamiento con hormona de crecimiento.	28

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA?

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) en niños se define como la presencia de daño renal estructural o funcional que persiste durante un mínimo de tres meses. El daño funcional se caracteriza típicamente por una reducción sostenida de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), una elevación persistente de la excreción urinaria de proteínas, o ambos. (1)

Basándose en esta definición, las guías de práctica clínica de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2012 establecen los siguientes criterios para diagnosticar una enfermedad renal crónica, de los cuales solo es necesario cumplir con uno de ellos (1,2):

- Filtrado glomerular (FG) disminuido $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ durante más de 3 meses.
- Y/o daño renal de > 3 meses de duración definido por (uno o varios):
 - Albuminuria aumentada.
 - Anomalías del sedimento urinario.
 - Anomalías electrolíticas u otras anomalías debidas a trastornos tubulares.
 - Anomalías detectadas histológicamente.
 - Anomalías estructurales detectadas con pruebas de imagen.
 - Historia de trasplante renal.

En niños menores de dos años el FG es más bajo al nacimiento y va aumentando de modo fisiológico conforme se va creciendo. Por tanto, el criterio de $\text{FG} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ no es aplicable y la ERC se diagnosticará cuando el FG se encuentre por debajo de los valores de referencia para la edad. Las guías KDIGO 2012 sugieren hablar de disminución moderada de FG cuando este se encuentra entre -1 y -2 desviaciones estándar (DE) del FG y disminución grave cuando los valores sean < -2 DE para el valor normal para la edad. (2)

Los criterios de diagnóstico de KDIGO y la clasificación de estadificación son el estándar utilizado en la práctica clínica, la investigación y la salud pública en el cuidado de niños con ERC. Las nuevas guías establecen unos estadios con valor pronóstico (**Figura 1**), teniendo en cuenta tanto el FG como la albuminuria. (1)

ESTADIOS SEGÚN LAS GUÍAS KDIGO 2002		
Estadio 1	FG >90 ml/min/1,73 m ²	
Estadio 2	FG 60-90 ml/min/1,73 m ²	
Estadio 3	FG 30-60 ml/min/1,73 m ²	
Estadio 4	15-30 ml/min/1,73 m ²	
Estadio 5	<15 ml/min/1,73 m ²	

ESTADIOS SEGÚN LAS GUÍAS KDIGO 2012					
			<i>Estadios según la albuminuria</i>		
			Estadio A1	Estadio A2	Estadio A3
			Normal o levemente elevada	Moderadamente elevada	Muy elevada
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
<i>Estadios según el FG (ml/min/1,73 m²)</i>					
Estadio G1	Normal o elevado	≥90			
Estadio G2	Levemente disminuido	60-89			
Estadio G3a	Leve o moderadamente disminuido	45-59			
Estadio G3b	Moderado o muy disminuido	30-44			
Estadio G4	Muy disminuido	15-29			
Estadio G5	Fallo renal	<15			

Figura 1. Estadios de la enfermedad renal crónica según las guías de KDIGO 2012. Estadios según el filtrado glomerular (FG) en ml/min/1,73m². Estadios según la albuminuria. Riesgo de desarrollo de fallo renal: verde, bajo riesgo si no hay otros marcadores; amarillo, riesgo moderado; naranja, riesgo alto; rojo, riesgo muy alto. (2)

1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS

Existen pocos datos sobre la incidencia y prevalencia de la ERC en la edad pediátrica y los que hay posiblemente estén subestimados, ya que en muchos casos los estadios iniciales, al ser asintomáticos, no se registran. Además, es difícil comparar las tasas de ERC infantil en todo el mundo debido a la variabilidad de los recursos de salud disponibles, tanto para la atención de los niños con ERC como para el seguimiento y

la recopilación de datos precisos basados en la población y el uso de diferentes definiciones. (3,4)

En España se creó en el año 1987 el REPIR (registro español pediátrico de insuficiencia renal), un registro epidemiológico y clínico nacional de niños y jóvenes menores de 18 años con ERC en estadios 2 al 5. En su análisis de 2011 determina una incidencia de 128 pacientes por millón de población pediátrica (ppmp) que recogen los datos de niños con $FG < 90\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ desde 2007. Si se comparan con los registros europeos, que muestran incidencias alrededor de 10-12 ppmp, la prevalencia es bastante mayor. (2)

La incidencia anual media estimada en pacientes por millón de población pediátrica (ppmp) con ERC moderada a severa globalmente es (3):

- Europa: 11,9 ppmp.
- Latinoamérica 2,8-15,8 ppmp.
- África Subsahariana: 1-3 ppmp (valor subestimado por recursos sanitarios muy limitados y por tener registros publicados de un solo centro).

Las causas más frecuentes de ERC en la infancia cambian según la edad. Las anomalías congénitas del tracto renal y urinario, denominadas en inglés *CAKUT* (*congenital anomalies of kidney and urinary tract*) son responsables del 60% de los casos de ERC en pediatría y son las más frecuentes en edad temprana. Estos trastornos engloban la aplasia/hipoplasia/displasia renal, las nefropatías por reflujo y las uropatías obstructivas (por ejemplo, válvulas uretrales posteriores). Las alteraciones glomerulares representan del 10 al 20 por ciento de niños con ERC. Se presentan más comúnmente en niños mayores. En Estados Unidos, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria supone el trastorno más frecuente en niños mayores de 12 años con ERC. Finalmente, otro grupo etiológico lo constituyen las enfermedades renales quísticas o hereditarias (cistinosis, oxalosis. Alport, nefronoptosis), así como las enfermedades vasculares y aquellas de etiología primaria desconocida, que producen entre un 20 y 30 por ciento de los casos pediátricos de ERC. (5)

El riesgo de padecer ERC es más frecuente en niños varones debido a presentar una mayor incidencia de enfermedad *CAKUT* (5). También se ha visto un mayor riesgo de ERC en determinadas etnias. En Norte América, por ejemplo, la incidencia en niños

de raza afroamericana es de dos a tres veces mayor en comparación con niños de raza caucásica (6).

1.3. TRATAMIENTO DE LA ERC

Las manifestaciones clínicas de la ERC en la infancia son el resultado de la combinación de varias alteraciones, de las cuales destacan cuatro principalmente: alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico y en el equilibrio ácido-base; pérdida de síntesis de hormonas como la eritropoyetina, produciendo una anemia; deterioro de la homeostasis mineral, dando lugar a lo que se conoce como enfermedad mineral ósea; y, por último, la malnutrición y la anorexia. Más adelante se explicará cómo todas estas alteraciones también interfieren en el correcto desarrollo y crecimiento de los niños. (1,7)

En niños con patología estructural (por ejemplo, los *CAKUT*) leves disminuciones del filtrado glomerular pueden acompañarse de una elevada pérdida de sodio y agua. El túbulo no responde a la ADH, el gradiente osmótico tubular disminuye y la arquitectura tubular y vascular está alterada. No son capaces de concentrar la orina, lo que puede conducir a una depleción intravascular que se manifiesta clínicamente en forma de poliuria. Además, disminuye la excreción de hidrogeniones y se pierde bicarbonato por el riñón, produciendo acidosis metabólica. Por tanto, el tratamiento se basa en mantener un estado de hidratación adecuado y un pH sanguíneo en límites normales. Ante datos clínicos de depleción de volumen y analítica compatible con hipoadosteronismo hiporreninémico, se administran suplementos de sal o fludrocortisona para intentar reponer la pérdida salina. La acidosis metabólica se trata con bicarbonato sódico. (2,7)

En cuanto a la anemia, si cursa con depósitos de hierro bajo, el tratamiento se basa en la suplementación con hierro por vía oral o intravenosa. Si tras una normalización del hierro persiste la anemia, se inicia tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyetina como el Neorecormon (rHuEPO), Aranesp (Darbepoetina) o Mircera (Metoxi-polietilenglicol epoetina beta). (2)

Asimismo, conforme el filtrado glomerular disminuye, se produce un progresivo deterioro de la homeostasis mineral, dando lugar a lo que se conoce como enfermedad mineral ósea, o como propone el grupo KDIGO el término en inglés CKD-MBD

(*Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder*) (8). En estadios iniciales de ERC ya se observa una disminución de 1,25 OH vitD que puede deberse a una menor masa renal funcionante o a un aumento de FGF23, un factor de crecimiento fibroblástico encargado de suprimir la hidroxilación renal. Los niveles bajos de calcitriol activan a la hormona paratiroidea (PTH) causando un hiperparatiroidismo secundario, que sumado a la activación del FGF23 aumentan la excreción de fósforo. De esta manera el organismo trata de compensar la hipocalcemia producida por la disminución de la absorción intestinal de calcio. Conforme va avanzando la enfermedad se hace más difícil excretar el fósforo, afectando más a la hidroxilación renal y todo ello desembocará en un hiperparatiroidismo secundario persistente (9,10). El control del hiperparatiroidismo secundario y la normalización de los niveles de calcio, fósforo y vitamina D serán el objetivo del manejo de la enfermedad mineral ósea. Ante PTH elevada con niveles bajos de vitamina D, se administra vitamina D3 en forma de calcifediol (25 OH vitD), que no requiere hidroxilación hepática, por lo que puede usarse en pacientes con hepatopatía. En pacientes con PTH elevada con niveles de vitD normales se hace uso de un esteroide activo como alfacalcidol o calcitriol. (2,8)

En cuanto a la malnutrición y la anorexia se ha visto que ésta aumenta cuanto más grave es la afectación renal y menor es la edad. La ingesta espontánea está disminuida debido a alteraciones en el gusto, el acúmulo de hormonas saciantes como la grelina o la leptina o vaciados gástricos enlentecidos. Además, presentan en ocasiones relaciones conductuales anómalas con la comida, así como vómitos y reflujo gastroesofágico. De hecho, más de la mitad de los lactantes con ERC sufren estas consecuencias, por lo que no es poco frecuente que precisen de nutrición enteral forzada, por sonda nasogástrica o gastrostomía. Por ende, es crucial promover en estos pacientes una adecuada nutrición, ya que es uno de los factores que aumenta considerablemente la morbi-mortalidad en estos pacientes. (1,11)

1.3.1. Diálisis y trasplante renal

A medida que la tasa de filtración glomerular estimada (eTFG) disminuye a menos de 15-30 ml/min/1,73m² (estadio 4) es preciso ir preparando las distintas opciones que existen para iniciar una terapia de remplazo renal. Éstas incluyen el trasplante renal

preventivo, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. En función de la edad y de los recursos disponibles se elige una u otra. (12)

El trasplante de riñón es el tratamiento de elección en niños con enfermedad renal terminal debido a tener mayores tasas de supervivencia en comparación con la diálisis crónica. Además, se asocia a un mejor crecimiento y desarrollo infantil, así como a una mayor calidad de vida. Si el trasplante renal preventivo pre-diálisis no es posible, la elección de diálisis peritoneal o hemodiálisis depende generalmente de la preferencia de la familia, la adherencia y la complejidad de la técnica. (13,14)

Al igual que en los adultos, la terapia de reemplazo renal suele iniciarse cuando la TFG cae por debajo de $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ siempre que existan alteraciones metabólicas-hidroelectrolíticas o síntomas urémicos refractarios al manejo médico. No obstante, algunos niños, y en particular los lactantes, con diuresis mantenida pueden continuar sin diálisis durante años si se presta mucha atención a su manejo nutricional y terapéutico (15). Por ejemplo, los niños con *CAKUT* suelen empezar la diálisis en fases más avanzadas de la vida, ya que debido a la poliuria que manifiestan presentan menos alteraciones metabólicas y consiguen aguantar algo más de tiempo sin entrar en terapias de sustitución renal.

1.4. RETRASO EN EL CRECIMIENTO

El crecimiento es el proceso biológico más característico de la edad pediátrica y se extiende desde la concepción hasta la finalización de la maduración sexual. Aunque la talla adulta y la edad a la que ésta se alcanza están determinadas genéticamente, el resultado final puede variar dependiendo de la compleja interacción a lo largo de todo el periodo de crecimiento de los factores genéticos y ambientales. El conocimiento de las características normales del crecimiento y de los factores implicados en su regulación en los distintos períodos de la vida es una condición imprescindible para poder valorar la normalidad o anormalidad en el crecimiento de un niño (16). Karlberg propuso en los años ochenta un modelo de curva de crecimiento formada por la suma y solapamiento de tres componentes: 1) fetal-primera infancia; 2) prepuberal o de la segunda infancia; y 3) puberal. El objetivo de este modelo es relacionar sus distintos componentes con los factores biológicos de los que dependen, de forma que la

alteración o el retraso en la aparición de uno de estos componentes permiten una orientación diagnóstica más rápida de las distintas patologías (17).

En esta gráfica (**Figura 2**) se ponen de manifiesto los tres componentes de la curva normal de crecimiento, así como los principales factores de los que dependen y los mecanismos hormonales que regulan el crecimiento en estas tres etapas de la vida: factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGFs), hormona de crecimiento (GH) y hormonas sexuales (HS).

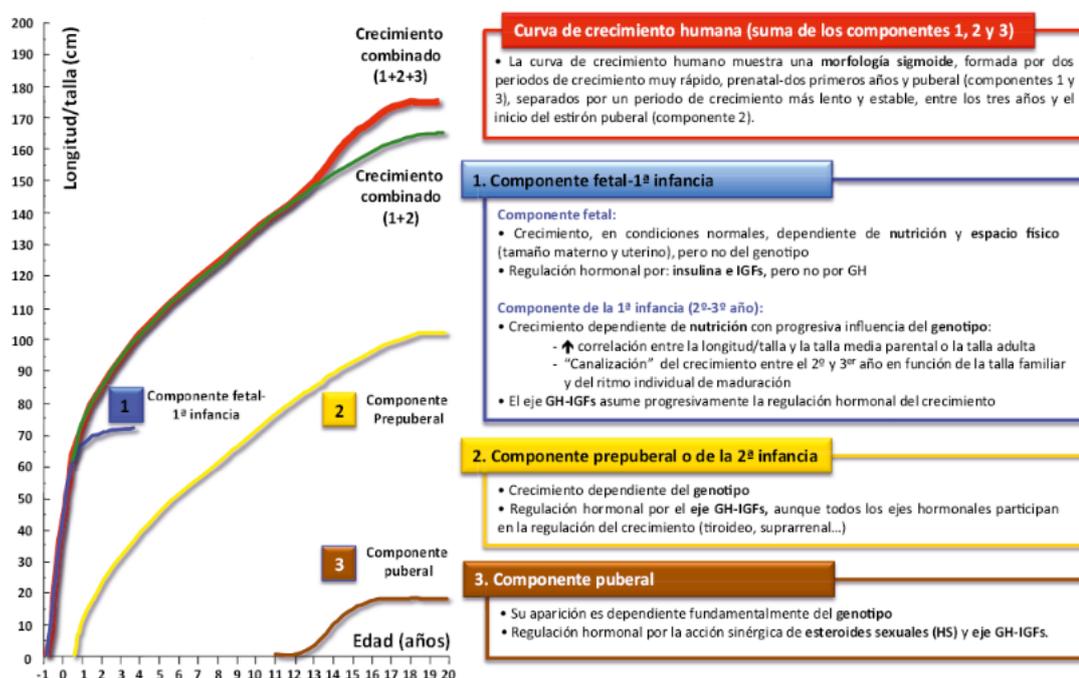


Figura 2. Gráfica de Karlberg (17) Talla/longitud en cm en según tres componentes de la curva normal de crecimiento, así como los principales factores de los que dependen y los mecanismos hormonales que regulan el crecimiento en estas tres etapas de la vida.

El retraso de crecimiento es una complicación importante observada en niños con ERC y se asocia a morbilidad y mortalidad significativas (18,19). Es un fenómeno complejo que implica múltiples factores (**Tabla 1**) que se verán a continuación (20):

1. La edad de inicio de la ERC. Cuanto menor es la edad, mayor deterioro hay en el crecimiento. Los niños diagnosticados de ERC en los primeros dos años de

vida presentan una talla final más baja con respecto a la población general, ya que se trata de la etapa más crítica del crecimiento.

2. La enfermedad renal primaria puede o no ser un factor de riesgo independiente, ya que las enfermedades congénitas tienen su inicio de ERC a una edad más temprana y se asocian con un retraso en el crecimiento mayor que aquellos niños con enfermedad renal adquirida.
3. Anomalías de líquidos y electrolitos, especialmente estados hipovolémicos (como en los *CAKUT*), hiponatremia y acumulación de toxinas urémicas pueden contribuir al retraso del crecimiento.
4. La acidosis se ha asociado con retraso del crecimiento en niños con una tasa de filtración glomerular (TFG) normal; por lo tanto, la acidosis concomitante de la ERC también contribuye, ya que aumenta los estados catabólicos (malnutrición, infección, pérdida de calcio en hueso, ...).
5. La anemia grave provoca una disminución del aporte de oxígeno a los tejidos, genera daño cardíaco, altera la respuesta inmunitaria e influye en el retraso del crecimiento y retraso intelectual.
6. Lactantes y niños pequeños con ERC tienden a comer menos, promoviendo estados de anorexia y consumen un total de calorías insuficientes. Esta malnutrición calórico-proteica puede tener un impacto negativo sobre el crecimiento.
7. La enfermedad mineral ósea, especialmente el hiperparatiroidismo secundario, que con frecuencia se desarrolla en niños con ERC, también está implicado en el deterioro del crecimiento óptimo. Estas desregulaciones que se producen en el metabolismo fosfo-cálcico influyen directamente en la osificación endocondral produciendo alteraciones en las epífisis, determinando tanto un retraso en el crecimiento como en la maduración ósea.
8. Las anomalías en el eje GH-IGF-1 presentes en ERC (disminución de la IGF bioactiva y resistencia periférica a la acción de la GH) constituyen un factor clave, sobre todo en niños mayores de dos años (21).
9. Un factor adicional que con frecuencia se pasa por alto al evaluar el crecimiento en niños con ERC es tener en cuenta la talla baja familiar, determinado por la altura media de los padres.

Tabla 1. Factores implicados en el retraso de crecimiento en la enfermedad renal crónica

• Factores genéticos	• Depleción de sodio y agua
• Edad de inicio de la ERC, duración y grado	• Malnutrición calórico-proteica
• Acumulación de toxinas urémicas	• CKD-MBD
• Acidosis metabólica	• Anomalías en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal
• Anemia grave	• Anomalías en el metabolismo de la GH-IGF-1

CKD-MBD: Chronic Kidney Disease- Mineral and Bone Disorder; **ERC:** enfermedad renal crónica.

El manejo para prevenir y corregir el deterioro del crecimiento incluye tomar medidas de apoyo que corrijan las complicaciones anteriormente mencionadas, el empleo de la hormona de crecimiento desde el diagnóstico de la ERC y, en definitiva, la terapia de reemplazo renal, particularmente el trasplante de riñón.

Sin embargo, aunque en muchos de estos niños el crecimiento mejora después del trasplante renal, algunos pacientes no realizan el *catch-up* suficiente para compensar el déficit de crecimiento secundario a la enfermedad renal crónica durante los años previos al trasplante (22). Además, no se deben olvidar las complicaciones que se pueden dar tras el trasplante que impiden en algunos casos el correcto crecimiento, como, por ejemplo, el rechazo del injerto que precisa dosis altas de corticoides y los episodios recurrentes de infecciones graves (23).

Se ha demostrado que realizar una inmunosupresión ahorrante de esteroides (terapia en días alternos) se asocia con una velocidad de crecimiento mayor, en comparación con administraciones diarias. Además, la retirada relativamente temprana de corticoesteroides tras un periodo adecuado tras el trasplante o su evitación total ha resultado ser beneficioso para el crecimiento (24,25). También es importante prever y manejar la nefropatía crónica y el rechazo agudo del aloinjerto, ya que mantener una buena función del injerto (corrección funcional de la acidosis metabólica, manejo de la anemia y tratamiento del hiperparatiroidismo persistente) mejora significativamente el crecimiento (26).

Si tras una gestión conservadora el crecimiento sigue sin ser óptimo, debe hacerse uso de la rhGH, hormona de crecimiento recombinante humana. La administración exógena de rhGH permite corregirlo y alcanzar y mantener una talla normal

(idealmente el percentil 50 o la talla media parental) (2). Esta hormona se introdujo en 1985 para el tratamiento de niños con baja estatura (27). En 1994 se aprobó su uso como tratamiento para el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica y terminal. No obstante, ya se andaba utilizando previamente con dicho fin. (28)

La GH es la hormona más abundante de la adenohipófisis y es producida por las células somatotropas de la glándula pituitaria. La acción predominante de la GH es estimular la síntesis hepática y la secreción del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), un potente factor de crecimiento y diferenciación responsable de la mayoría de las actividades que promueven el crecimiento en el niño (29,30). De entre los posibles mecanismos implicados en las anomalías del eje GH-IGF-1 presentes en la ERC infantil destacan los dos siguientes:

1. Resistencia a la hormona GH (31). Hay un aumento en los niveles de GH debido a una reducción en la excreción renal y al incremento pulsátil de la GH (32). Además, hay una disminución de los receptores de GH en el hígado y en la placa de crecimiento epifisario, que se refleja en la reducción de los niveles circulantes de la proteína fijadora de la hormona de crecimiento (GHBP). Todos estos factores contribuyen a la reducción resultante en la producción de IGF-1. (33)
2. Resistencia al factor de crecimiento IGF-1. Hay un aumento de los niveles de la proteína fijadores de IGF, que junto con una menor transducción de IGF-1 resultante de la acidosis metabólica que acompañan a la ERC, contribuyen a una disminución de IGF-1 libre (biodisponible). (34)

El tratamiento con rhGH durante la ERC y tras el trasplante renal ha sido evaluado por un número limitado de ensayos clínicos que sugieren eficacia y seguridad para esta estrategia de tratamiento (35). El objetivo terapéutico mínimo debe ser una altura superior al percentil 3 de la población general. Se recomienda iniciar rhGH en niños con ERC cuando cumplan los siguientes criterios (2,36):

- Edad entre dos años y pubertad.
- Disminución crónica del filtrado glomerular (FG): el FG con el que se autoriza el uso es variable según país.

- Haber tratado y corregido todos los anteriormente citados factores nutricionales o metabólicos que contribuyen al hipocrecimiento.
- Talla o velocidad de crecimiento inferior $-1.88/-2DE$ para la edad y sexo respectivamente que persiste más allá de los tres meses.
- Se excluyen de la terapia con rhGH niños con neoplasias malignas activas, cardiopatía u osteopatía grave y diabetes mellitus.

Cabe señalar que todo tratamiento con hormona de crecimiento en un niño con ERC tiene que ser previamente aprobado por un comité de rhGH. Antes de iniciar el tratamiento es necesario realizar una evaluación completa de ciertos parámetros para descartar otras causas que puedan provocar el hipocrecimiento. Entre dichos parámetros se encuentran el peso, la talla, el estadio Tanner, la talla media parental, la presión arterial, un perfil de hormonas tiroideas (T4 y TSH), una estimación del FG y de creatinina, un perfil metabólico (iones, calcio, fosforo y glucosa), la PTH y metabolitos de la vitD, la edad ósea (radiografía de la muñeca) etc. (2). Asimismo, se requiere un consentimiento firmado por parte de los padres o tutores legales.

En términos generales, se ha visto que una intervención precoz en edades más tempranas (antes de los seis años) y en las primeras etapas de la ERC conduce a una respuesta más sólida a la rhGH, lo que conlleva más probabilidades de lograr una talla final normal.

2. HIPÓTESIS

El Hospital Universitario Cruces, designado como centro de referencia para el trasplante renal pediátrico en toda la Zona Norte de España, ha realizado desde 1982 un total de 186 trasplantes pediátricos a 156 niños. Hasta la actualidad, el crecimiento de estos pacientes no ha sido analizado.

Gracias a los últimos resultados del trasplante renal y a la administración de la hormona de crecimiento, la mayoría de estos pacientes consigue alcanzar una talla normal en comparación con la población general. Aun así, debido a las complicaciones de la enfermedad renal crónica y del trasplante, algunos pacientes no alcanzan una talla final normal respecto a la población general al final del crecimiento.

Por tanto, en este trabajo se formulan cuatro hipótesis. La primera hipótesis plantea que los pacientes con enfermedad renal crónica presentan una mejoría significativa del crecimiento después del trasplante. La segunda hipótesis presupone que los pacientes en tratamiento con hormona de crecimiento presentan una talla final mayor que aquellos pacientes que no la reciben. La tercera hipótesis propone que los pacientes a los que se les diagnostica una enfermedad renal crónica durante los primeros dos años de vida, teniendo en cuenta que es la etapa más crítica del crecimiento, presentan un retraso de crecimiento más marcado al inicio pero un mayor *catch up* tras el trasplante, en comparación con aquellos pacientes trasplantados en edad escolar o la adolescencia. Por último, aquellos pacientes que precisan diálisis a lo largo de la infancia previo al trasplante presentan una talla final más baja en comparación con los pacientes que no precisan diálisis, probablemente debido a las complicaciones del metabolismo fosfocálcico que presentan.

3. OBJETIVOS

En este trabajo se plantean los siguientes objetivos:

- **Objetivo principal:** conocer el crecimiento a largo plazo de los niños con enfermedad renal crónica (ERC) que reciben un trasplante renal.
- **Objetivos específicos:**
 - Describir la evolución del crecimiento de los niños con ERC que reciben un trasplante renal.
 - Contrastar la talla final adulta (≥ 18 años) de los pacientes con la talla de la población general.
 - Conocer el número de niños con ERC que precisan hormona de crecimiento a lo largo de la evolución de la enfermedad y describir las características de éstos (edad de diagnóstico de ERC y etiología de la enfermedad renal).
 - Comparar la evolución del crecimiento en los pacientes en ERC y tras el trasplante que reciben hormona de crecimiento con aquellos pacientes que no la reciben.
 - Analizar si la etiología de ERC, la edad de diagnóstico de la ERC y la edad cuando se realiza el trasplante están relacionadas con la talla final.

- Estudiar si la realización de diálisis previa al trasplante, el tiempo en diálisis y el tipo de diálisis están relacionados con una talla final baja.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

La primera fase del trabajo consiste en una búsqueda bibliográfica que garantice la comprensión del tema y las bases para el análisis de los datos clínicos. Para ello, se han utilizado las bases de datos de libre acceso Pubmed y UpToDate. Sin limitar el idioma y el tipo de artículo, las palabras clave que se han utilizado para las búsquedas han sido las siguientes: “chronic renal disease”, “terminal renal disease”, "pediatric", "children", “CAKUT”, "kidney transplant", “kidney replacement therapy”, "hemodialysis", "peritoneal dialysis", “management”, “outcomes”, “long-term”, “growth hormone”, “treatment”, “physiology”, “growth failure”. Gracias a la bibliografía de los artículos de las búsquedas iniciales se han recopilado más artículos.

Para el estudio, una vez realizada la búsqueda bibliográfica, se revisan retrospectivamente los registros médicos de los pacientes menores de 18 años que recibieron un trasplante de riñón en el Hospital Universitario Cruces durante los años 1982-2019 cuyo seguimiento se ha realizado en este hospital (n=87).

Se recogen las siguientes variables clínicas: a) fecha de nacimiento, para determinar la edad de los pacientes; b) el sexo, si es hombre o mujer; c) fecha de diagnóstico de la enfermedad renal crónica; d) etiología de la enfermedad renal crónica (*CAKUT*, glomerulopatías, necrosis y otras); e) si han precisado diálisis previa al trasplante (Si/No), f) tipo de diálisis (diálisis peritoneal o hemodiálisis) y g) tiempo en diálisis en meses; h) fecha de trasplante renal y i) tipo de trasplante renal (donante cadáver/ vivo); j) talla previa al trasplante renal en cm y *z-score* en desviaciones estándar; k) talla del último seguimiento registrado en cm y *z-score* en desviaciones estándar; l) si han recibido tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) pos-trasplante (Si/No); y, finalmente m) tiempo hasta pérdida de injerto renal y n) causas de pérdida de injerto renal.

En el caso de los datos antropométricos, se recoge la talla en cm. En los casos pediátricos, los valores de talla se interpretan mediante las curvas y las tablas de crecimiento de la Fundación Orbegozo (37). Se calcula el *z score* del peso en todos los

casos pediátricos mediante la fórmula $Z=X-M/DE$, donde X es el valor de la variable cuya puntuación Z se pretende calcular, M es la media de dicha variable para el grupo de edad y sexo, y DE es la desviación estándar de la variable en cuestión, para la misma edad y sexo. El *z-score* se expresa en términos de desviaciones estándar de la media. Se considera talla patológica cuando el *z-score* es igual o menor de $-2DE$. En los pacientes pediátricos, solamente se analiza la evolución de la talla en aquellos en los que han pasado un mínimo de dos años tras el trasplante, considerando este tiempo como el idóneo para poder observar una mejoría del crecimiento. En el caso de los pacientes que son adultos al final del estudio (fecha de alta en el servicio de Pediatría), también se calcula el valor *z-score* y se interpreta empleando como referencia la talla media de la población en cada sexo (cm): en hombres 175,6 cm ($\pm 6,04$) y en mujeres 161,26 cm ($\pm 5,72$) (38).

Por otro lado, para el cálculo de la función renal, se obtiene el valor del Filtrado Glomerular Estimado (FGE) según fórmula de Schwartz en los niños mayores de 1 año, y mediante CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) en los adultos (39,40). Se define enfermedad renal crónica (ERC) en niños y adultos cuando los pacientes que presentan durante un periodo mayor de 3 meses un FGE <60 ml/min/1,73m², o presentan un FGE mayor de 60 ml/min/1,73m² asociado a la presencia de marcadores de daño renal (albuminuria aumentada, anomalías del sedimento urinario, anomalías electrolíticas u otras anomalías debidas a trastornos tubulares, anomalías detectadas histológicamente, anomalías estructurales detectadas con pruebas de imagen o historia de trasplante renal). La ERC se clasifica según las guías KDIGO 2012 (leve, grado I y II: FGE 60-90 ml/min/1,73m²; moderada, grado III: FGE 30-60 ml/min/1,73m² y severa, grado IV y V: FGE <30 ml/min/1,73m²) (1). Se considera que aquellos pacientes que presentan un deterioro de la creatinina igual o mayor del 20% en controles consecutivos sin causa conocida (rechazo, problemas urológicos, infecciones) presentan un deterioro crónico de la función renal (nefropatía crónica del injerto).

En cuanto a la hormona de crecimiento, todos los pacientes de nuestro estudio tratados con rhGH, obtuvieron su aprobación por parte de un comité de rhGH, una vez realizada una evaluación inicial con el principal objetivo de descartar otras causas de hipocrecimiento.

4.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la realización de este trabajo, mediante un sistema estandarizado se crea una base de datos informatizada y anonimizada. Inicialmente se procede a una validación de la información mediante el estudio de valores perdidos y fuera de rango, verificando y corrigiéndose los datos hasta alcanzar la total validación de los mismos. Posteriormente, se generan nuevas variables derivadas (reagrupación, recodificación, etc.) para realizar las comparaciones oportunas.

- **Estadística descriptiva:** primero se realiza una descripción de la población incluida teniendo en cuenta las distintas características de las variables:
 - Variables cualitativas (categóricas): se utilizan distribuciones de frecuencia y porcentajes para su estudio.
 - Variables cuantitativas: en las variables que siguen una distribución normal se establece la media como medida de posición central y la desviación estándar (DE) como medida de dispersión; mientras que en las variables en las que la distribución resulte asimétrica, se expresan mediante mediana y entre paréntesis el percentil 25 y 75.
- **Inferencia estadística:** se realizan distintas comparaciones según la presencia de enfermedad renal crónica, crecimiento y severidad de genotipo de los pacientes. La comparación entre las variables categóricas se realiza mediante el test estadístico chi cuadrado y el estadístico Fisher cuando las frecuencias esperadas son menores a 5. Para comparar las variables dicotómicas con las variables continuas se utiliza el test no paramétrico *U de Mann-Whitney*. Para comparar las características clínicas (el *z-score* de talla) de los pacientes al diagnóstico y al final del estudio se emplea el test no paramétrico *McNemar* para las variables dicotómicas y el test no paramétrico de *Wilcoxon* para las variables continuas que no siguen una distribución normal. Para estudiar la correlación entre variables continuas se ha calculado el coeficiente de correlación de Pearson. Se utiliza el programa estadístico SPSS vs 23.0 estableciendo el nivel de significación en $p < 0,05$.

4.2. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se lleva a cabo respetando en todo momento la confidencialidad del paciente, acogiéndose a la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (reglamento General de Protección de Datos).

Así mismo, se garantiza el cumplimiento de la Instrucción 1/2017 de la Directora General de Osakidetza sobre el Régimen de protección de datos personales de pacientes para estudiantes de ciencias de la salud que realicen prácticas formativas pre-graduadas, residentes de ciencias de la salud e investigadores. Se respetan los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las normas de Buena Práctica Clínica (en lo aplicable a un tipo de estudio retrospectivo como el presente). En todo momento se asegura la confidencialidad y se emplea una base de datos informatizada total y permanentemente anonimizada. Solamente los médicos responsables de estos pacientes han accedido a las historias clínicas para proporcionar datos al estudio. Los datos clínicos precisados de un paciente dado de alta en el Servicio de Nefrología de Adultos han sido recogidos por el Dr. Gorra García de Erauzkin, médico adjunto de Nefrología del Hospital Universitario Cruces. Se emplean códigos numéricos para referirnos a los pacientes y la alumna solamente tiene acceso a la base de datos total y permanentemente anonimizada. Se garantiza el respeto a la calidad de los proyectos de investigación biomédica y a la dignidad de las personas durante su consecución, en cumplimiento de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

Por último, el estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Cruces a fecha del 04/02/2022 (**código CEI E22/07**). (**Anexo 1**).

4.3. LIMITACIONES

Este estudio observacional presenta una serie de limitaciones que pueden preverse de antemano antes de conocer los resultados. Determinadas variables, que condicionan el crecimiento en la enfermedad renal crónica (ERC) no han podido ser analizadas:

- Los rechazos de injerto en cada individuo, así como la dosis acumulada de glucocorticoides precisada durante el transcurso de la enfermedad, han resultado imposibles de cuantificar. Son datos de bastante interés, ya que como se ha visto anteriormente, influyen negativamente en el desarrollo y crecimiento del niño.
- La talla genética familiar, determinada por la altura media de ambos padres no se ha podido obtener. Un niño con ERC con baja talla final comparada con la población general puede ser consecuencia de una talla baja familiar o esta puede condicionar una talla final menor de la esperada en comparación con la talla poblacional.
- No ha sido posible recopilar el número de infecciones pos-trasplante y su gravedad, que repercuten no solo en la función renal del injerto, sino en el estado general del niño. Además, tampoco se ha podido determinar si los pacientes se encontraban en enfermedad renal crónica al final del estudio. Una función renal del injerto disminuida representa uno de los factores más limitantes del crecimiento.
- En algunos casos no se ha podido conocer la fecha de diagnóstico exacta de ERC. Algunos pacientes vienen de países en vías de desarrollo a nuestro Hospital con un estadio de la ERC muy avanzado y, por tanto, con un retraso en el crecimiento acusado, que podría haberse evitado o prevenido si se hubiera diagnosticado antes la enfermedad.
- Aunque el crecimiento se ha analizado en aquellos pacientes en los que habían pasado al menos 2 años desde el trasplante, el tiempo de evolución es variable de unos pacientes a otros. Además, no todos los pacientes han llegado a la edad adulta al final del estudio, por lo que no se ha podido estudiar la talla final de todos los pacientes. Todo ello ha repercutido a la hora de realizar un análisis más fino del crecimiento en estos pacientes.
- Por último, aunque el número de pacientes que recibieron hormona de crecimiento es conocido, se desconocía la edad y las circunstancias clínicas de los pacientes al inicio del tratamiento (talla). Así mismo, no ha sido posible descubrir el motivo por el que no se les trató a aquellos pacientes con talla baja que no recibieron hormona de crecimiento.

5. RESULTADOS

Este apartado se compone de dos partes: en la primera parte se describe la población estudiada y en la segunda parte se expone el crecimiento de los pacientes de nuestra cohorte.

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

En primer lugar, se describen las características demográficas de los pacientes. Después, se expone el tipo y el número de trasplantes que reciben los pacientes a lo largo de la infancia, así como el tiempo y el tipo de diálisis precisado por estos. Además, se recogen la edad de inicio de la enfermedad renal crónica (ERC) y la edad del trasplante y se analiza si existe relación entre ambas edades y la etiología de la enfermedad. Finalmente, se comenta cuántos pacientes han presentado una pérdida de injerto renal y cuáles han sido las causas principales de ésta. Estos hallazgos se exponen de forma resumida en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características de los pacientes y de los trasplantes.

Características	N	%
Total de pacientes	87	
Varones	54	62
Mujeres	33	38
Etiología de la ERC		
CAKUT	39	44,8
Patología glomerular	19	21,8
Nefronoptosis	11	12,6
Isquemia	4	4,6
SHU	6	6,9
Tubulopatía	4	4,6
Otros	4	4,6
Diálisis pretrasplante		
No	33	37,9
Hemodiálisis	18	20,7
Diálisis peritoneal	36	37,9
N.º total de trasplantes		
	102	
1	74	85,1
2	11	12,6
3	2	2,3
Tipo de trasplante		
Donante cadáver	101	99,02
Donante vivo	1	0,98
Pérdida de injerto		
	37	
Rechazo/Nefropatía crónica	23	62,2
Otras causas ¹	14	37,8

ERC: enfermedad renal crónica; **CAKUT:** del inglés, anomalías congénitas del tracto renal y urinario; **SHU:** síndrome hemolítico urémico. ¹Otras causas: trombosis renal, recidiva de enfermedad renal, etc.

En este estudio, 87 pacientes menores de 18 años han recibido una totalidad de 102 trasplantes renales durante los años 1982-2019. De entre los 87 pacientes, 54 (62%) son varones y 33 (38%) son mujeres.

En relación con el **número de trasplantes** recibidos, 74 (85,1%) pacientes han sido trasplantados una vez, 11 (12,6%) pacientes dos veces y 2 (2,3%) pacientes 3 veces. Por lo tanto, la media de número de trasplantes en edad pediátrica (<18 años) es de $1,17 \pm 0,44$ DE. Del total de trasplantes, solo 1 (0,98%) ha sido de donante vivo, el resto han sido de donante cadáver (99,02%).

En cuanto a la **etiología de la enfermedad renal crónica (Figura 3)**, 39 (44,8%) pacientes eran las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (del inglés, *CAKUT*), 19 (21,8%) pacientes padecían alguna patología glomerular, 4 (4,6%) pacientes isquemia renal, 11 (12,6%) pacientes nefronoptisis, 6 (6,9%) pacientes síndrome hemolítico urémico (SHU), 4 (4,6%) pacientes tubulopatía y 4 (4,6%) pacientes otras patologías.

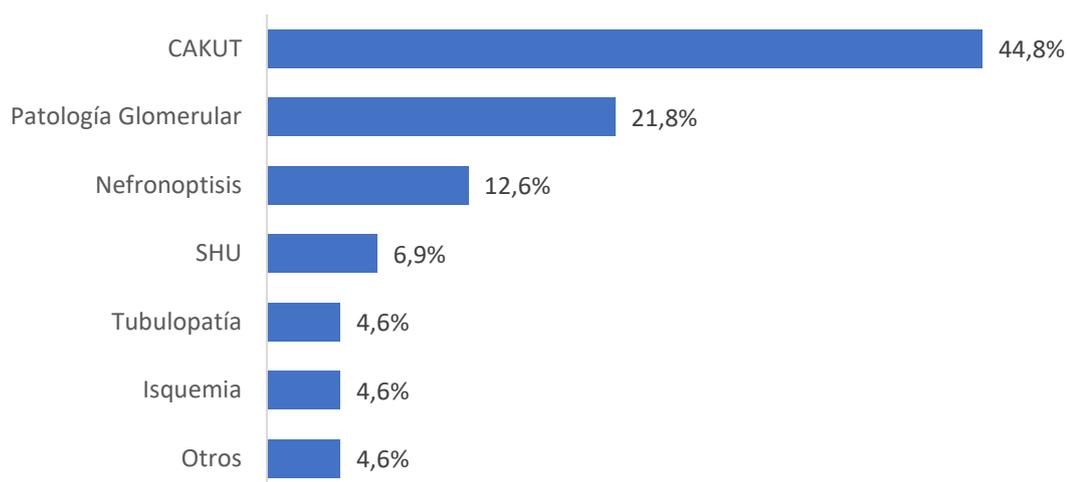


Figura 3. Etiología de la enfermedad renal crónica. **CAKUT:** congenital anomalies of kidney and urinary tract; **SHU:** síndrome hemolítico urémico

La mediana de **edad de diagnóstico de la enfermedad renal crónica** es de 2,5 (0,16-6) años. Si se comparan las dos etiologías de ERC más prevalentes en nuestro estudio (*CAKUT* y patología glomerular) la mediana de edad de diagnóstico de la ERC en los *CAKUT* es de 2,7 (0-6) años, mientras que la mediana de edad de diagnóstico en los pacientes con patología glomerular es de 2,5 (0,7-6,2) años. No existen diferencias significativas en la edad de diagnóstico entre ambos grupos de etiología de ERC ($p=0,284$).

En relación con **la edad de los pacientes al trasplante**, la mediana es de 9,5 (5,7-9,5) años. Al contrastar los pacientes con *CAKUT* con los pacientes con patología glomerular, resulta que la mediana de edad al trasplante en el primer grupo es de 10 (6,5-14) años, mientras que en el segundo grupo es de 6,5 (5,2-13,2) años, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,12$).

Respecto a la **diálisis**, del total de pacientes, sólo 54 (62,1%) han precisado diálisis: 18 (20,7%) de ellos hemodiálisis y 36 (41,4%) diálisis peritoneal (**Figura 4**). En vista de ello, la mediana del tiempo en diálisis es de 11 (4,7-23,2) meses.

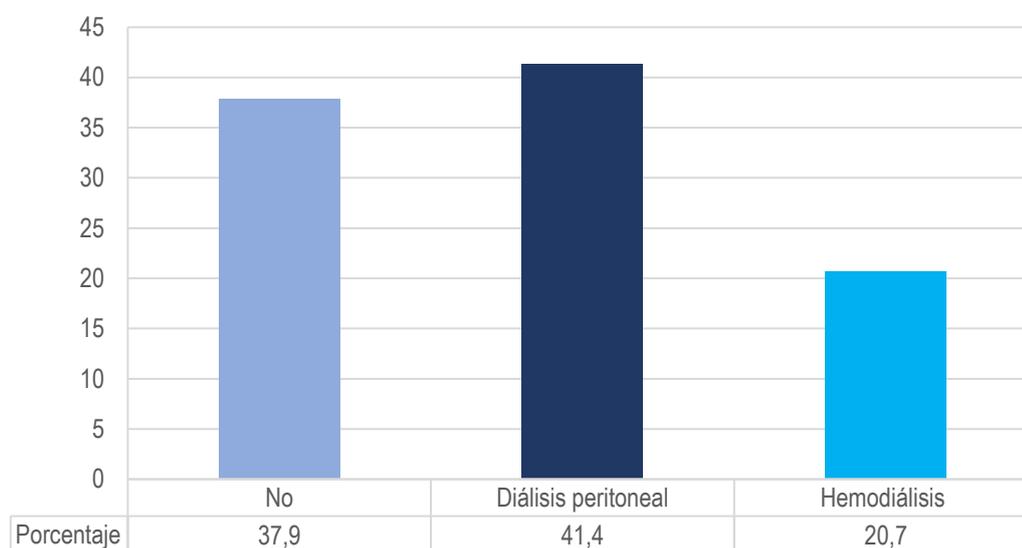


Figura 4. Porcentaje de pacientes que han precisado o no diálisis pretrasplante.

Finalmente, cabe mencionar que, a lo largo de la evolución, 37 (42,5%) pacientes trasplantados en edad pediátrica han tenido una **pérdida de injerto tras una mediana de tiempo de 9,2 (2,5 - 17,6) años (Figura 5)**: 23 (62,2%) debido a rechazos de injerto o nefropatía crónica y 14 (37,8%) por otras causas distintas como, por ejemplo, trombosis renales o reactivaciones de la enfermedad renal previa.

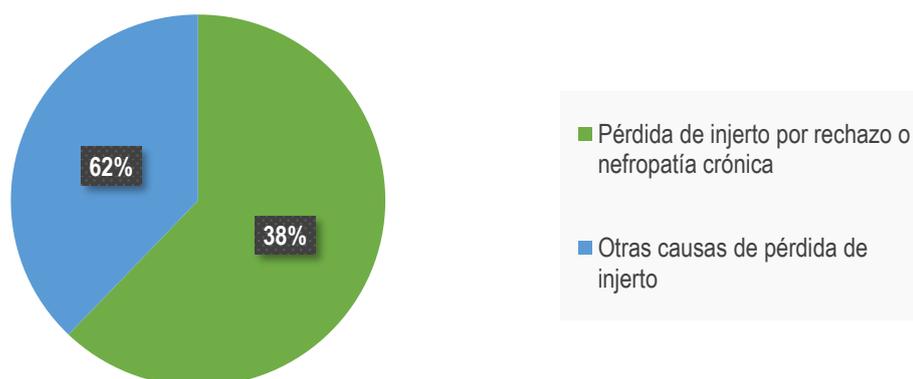


Figura 5. Causas de pérdida de injerto renal. En verde, pérdida de injerto por rechazo o nefropatía crónica; en azul, otras causas de pérdida de injerto como trombosis renales o reactivación de enfermedad renal previa.

En resumen, en este estudio la mayoría de los pacientes pediátricos en ERC reciben un solo trasplante a lo largo de la infancia de origen donante cadáver. La etiología principal de la ERC son las *CAKUT* y aproximadamente dos tercios de los pacientes precisan de diálisis pretrasplante, concretamente, diálisis peritoneal. Además, no existen diferencias significativas en lo que respecta a la edad de diagnóstico de ERC y la edad al trasplante según la etiología de la enfermedad renal. Por último, la principal causa de pérdida de injerto es por rechazo o nefropatía crónica.

5.2. CRECIMIENTO DE LOS PACIENTES A LO LARGO DE LA EVOLUCIÓN

En este apartado, se exponen los resultados referentes al crecimiento de los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad. Se compara, entre otros, el crecimiento pre y pos-trasplante de los pacientes, si han recibido tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) o no y si la talla final se ha visto influenciada por la etiología de la enfermedad renal crónica (ERC), la edad al diagnóstico de ERC, la edad al trasplante y el tiempo y el tipo de diálisis recibido. Finalmente, se analiza si la talla final adulta es normal con respecto a la talla de la población general.

Sobre la **talla de los pacientes pre y pos-trasplante**, la media del *z-score* de talla pre-trasplante es de $-1,22 \pm 1,53\text{DE}$ mientras que tras el trasplante es de $-1,03 \pm 1,38\text{DE}$, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,007$). Es decir, la talla de los pacientes ha mejorado significativamente a lo largo de la evolución. (**Figura 6**).

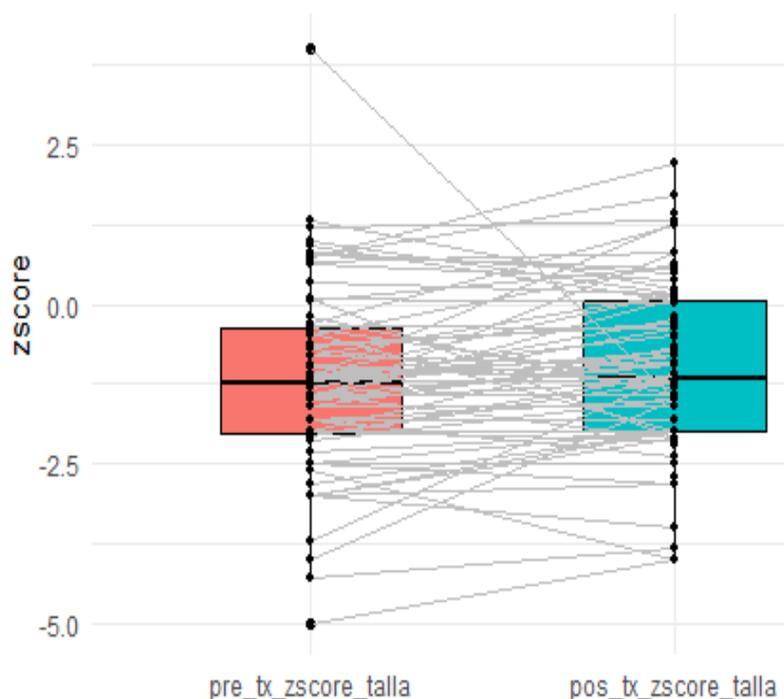


Figura 6. Talla de los pacientes pre y pos-trasplante.

En cuanto al **tratamiento con la hormona de crecimiento (rhGH) pos-trasplante**, se divide nuestra cohorte en dos grupos en función del año de trasplante: 12 (14%) pacientes fueron trasplantados antes del año 1990 (≤ 1990) y 75 (86%) pacientes después del año 1990 (> 1990). Se establece este año como punto de corte a partir del cual se empezó a utilizar la hormona de crecimiento como tratamiento para el retraso en el crecimiento en niños con ERC. Entre los 75 pacientes trasplantados > 1990 , 23 (33%) recibieron tratamiento con rhGH, 47 pacientes (67%) no lo recibieron y en los 5 pacientes restantes se desconoce. Por lo tanto, se parte de un tamaño muestral de 70 pacientes en lo que respecta al estudio de la hormona de crecimiento y a la evolución de la talla. Cabe destacar que prácticamente todos los pacientes de nuestro estudio que han recibido rhGH pos-trasplante, también la habían recibido en la etapa previa al trasplante.

La mediana de **edad al diagnóstico de la ERC** de los pacientes que han recibido hormona de crecimiento es de 1 (0-4,9) años. Sin embargo, los pacientes que no han sido tratados con rhGH presentan una mediana de edad al diagnóstico de ERC de 3,4

(0,65-6,9) años (**Figura 7**). Esta diferencia encontrada es estadísticamente significativa ($p=0,04$).

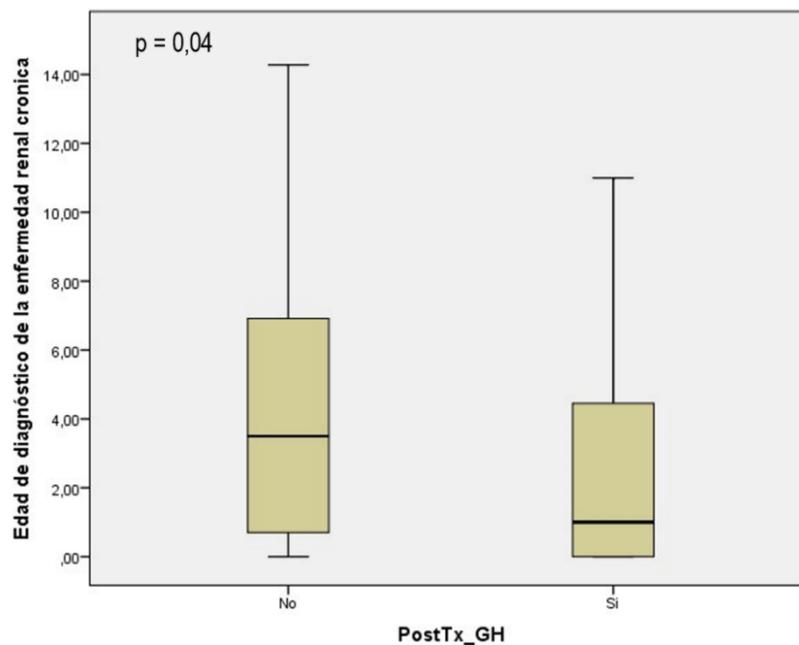


Figura 7. Edad de diagnóstico de enfermedad renal crónica de los pacientes según si han recibido o no tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) pos-trasplante.

Al mismo tiempo, se compara la **talla final de los pacientes que han recibido hormona de crecimiento (rhGH) pos-trasplante con aquellos que no la han recibido**. La mediana del *z-score* de la talla final en aquellos pacientes que sí la han recibido ha sido significativamente mayor que la de aquellos que no la han recibido [-0,4 (-1,2-0,36) vs. -1,4 (-2,1- -0,4)] ($p<0,001$) (**Figura 8**).

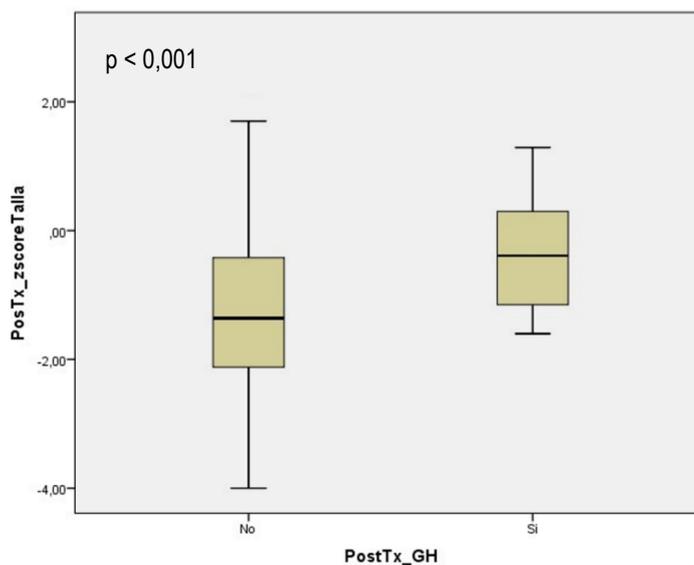


Figura 8. Talla final de los pacientes en función de si han recibido o no tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) pos-trasplante.

Con respecto al estudio de la **talla final según la etiología de la ERC**, se recogen los siguientes resultados (**Tabla 3**): la media del *z-score* de la talla es de $-1,00 \pm 1,38$ DE en pacientes con *CAKUT*, $-1,03 \pm 1,44$ DE en pacientes con patología glomerular y $-1,06 \pm 1,40$ DE en pacientes con otras patologías (nefronoptosis, SHU, isquemia, tubulopatías, etc.). Estas diferencias encontradas en los distintos grupos etiológicos no son significativas ($p=0,984$).

Tabla 3. Talla final de los pacientes según la etiología de la enfermedad renal crónica (ERC).

Etiología de la ERC	N	Talla media del <i>z-score</i> (DE)
<i>CAKUT</i>	36	-1,00 ($\pm 1,38$)
Patología glomerular	18	-1,03 ($\pm 1,44$)
Otros	28	-1,06 ($\pm 1,40$)

CAKUT: del inglés, anomalías congénitas del tracto renal y urinario. **Otros**: tubulopatías, isquemia renal etc.

Por otro lado, se analiza la relación entre la **talla final y la edad al diagnóstico de ERC**. Los pacientes diagnosticados antes de los dos años (≤ 2 años) han sido 37 (45,1%), mientras que los pacientes diagnosticados después de los dos años (> 2 años)

han sido 45 (54,9%). No existen diferencias estadísticamente significativas en la talla al final del estudio en los pacientes diagnosticados a los dos años o menos y aquellos diagnosticados después de los 2 años de edad [-0,8 (-1,4-0,48) vs. -1,4 (-2,1-0,26)] (p=0,46). Por lo tanto, no se puede concluir que la talla final se vea influenciada por la edad al diagnóstico de la ERC.

Asimismo, no se halla ninguna correlación significativa entre la **talla final pos-trasplante y la edad al trasplante** siendo la r de Pearson -0,21 (p=0,059).

Igualmente, se analiza si existe una correlación entre la **talla al final del estudio y el tiempo en diálisis** (en meses) de cada paciente, obteniendo una r de Pearson de -0,2 (p=0,079). Por lo que no se puede decir que exista una relación significativa entre ambas variables, es decir, no se puede afirmar que el tiempo en diálisis haya influido en la talla final de los pacientes.

Sin embargo, se observa una relación estadísticamente significativa entre la **talla final** y el **tipo de diálisis** (p=0,008). La media del z-score de la talla final en los pacientes no dializados es $-1,03 \pm 1,38\text{DE}$, en pacientes que han recibido hemodiálisis $-2,08 \pm 1,25\text{DE}$ y en pacientes que han recibido diálisis peritoneal $-0,71 \pm 1,58\text{DE}$ (**Tabla 4**).

Así pues, los pacientes que no han requerido diálisis a lo largo de la evolución presentan una talla final significativamente mayor que los que han recibido hemodiálisis (p=0,27). Igualmente, los pacientes que han precisado diálisis peritoneal presentan una talla final significativamente mayor que los pacientes que han requerido hemodiálisis (p=0,006). Sin embargo, no se hayan diferencias significativas entre la talla de los pacientes que no requirieron diálisis y la talla de los pacientes que han recibido diálisis peritoneal (p=0,926). (Ver **Tabla 5** y **Figura 9**).

Tabla 4. Distribución de la talla pos-trasplante al final del estudio según el tipo de diálisis.

	Todos	No	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal
N	82	32	16	34
Media	-1,03	-0,91	-2,08	-0,71
DE	1,38	0,97	1,25	1,58

N: tamaño muestral; **Media:** media del z-score de la talla pos-trasplante; **DE:** \pm desviación estándar de la media

Tabla 5. Nivel de significación estadística según valor p de las comparativas entre la talla final post-trasplante y el tipo de diálisis.

	Total	No vs Hemodiálisis	No vs Diálisis peritoneal	Hemodiálisis vs Diálisis peritoneal
p	0,008	0,027	0,926	0,006

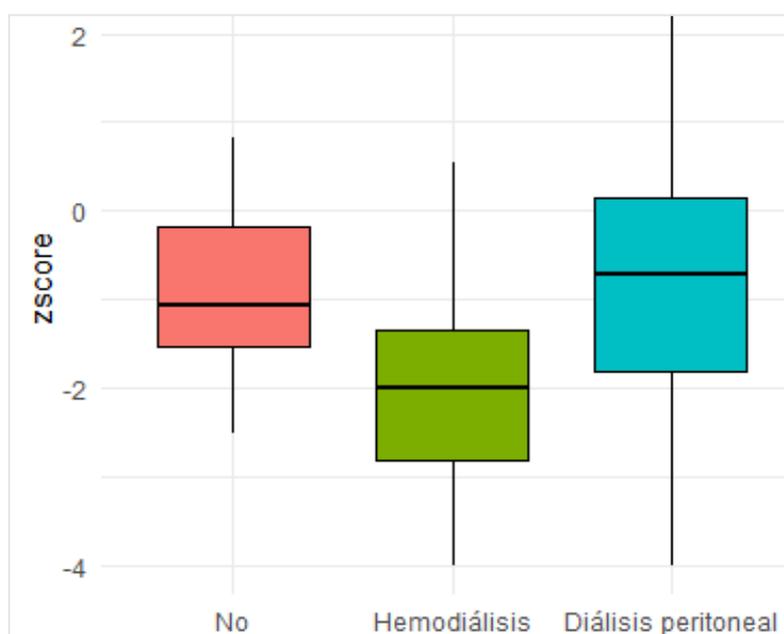


Figura 9. Talla al final del estudio según el tipo de diálisis (no diálisis, hemodiálisis y diálisis peritoneal).

Por último, se contrasta la **talla final de los pacientes que son adultos al final del estudio con la talla de la población general**, empleando como referencia la talla media de la población en cada sexo (en hombres $175,6 \pm 6,04$ cm y en mujeres $161,26 \pm 5,72$ cm) (**Tabla 6**). Entre los 87 pacientes de la cohorte, 62 (71,3%) pacientes son adultos, de los cuales, 20 (32% de los adultos) no han alcanzado una talla final normal respecto a la población general, es decir, tienen una media de talla del $z\text{-score} \leq -2\text{DE}$. Al revisar esos 62 pacientes adultos, 14 (22,6%) recibieron hormona de crecimiento, 44 (71%) no la recibieron y en los 4 (6,4%) pacientes restantes este dato no estaba disponible. Todos los pacientes que recibieron hormona de crecimiento han alcanzado una talla normal respecto a la población general. Por el contrario, de entre los pacientes

que no recibieron hormona de crecimiento, aproximadamente la mitad ha alcanzado una talla normal, mientras que la otra mitad ha permanecido con un *z-score* de talla igual o menor -2DE. Al analizar si existe relación entre recibir hormona de crecimiento y la talla adulta final, se observa una relación estadísticamente significativa ($p=0,02$).

Tabla 6. Talla final en pacientes adultos al final del estudio que han recibido o no tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH).

	Talla adulta normal	Talla adulta patológica	Total de pacientes
Sin rhGH	24	20	44
Con rhGH	14	0	14
Total de pacientes	38	20	58

Sin/Con rhGH: tratamiento con hormona de crecimiento a lo largo de la evolución

En resumen, en este estudio solamente un tercio de los pacientes han sido tratados con hormona de crecimiento pos-trasplante y estos se han diagnosticado de ERC a edades más tempranas, en comparación con aquellos pacientes que no han recibido hormona de crecimiento. A su vez, el crecimiento ha mejorado en los pacientes después del trasplante y, en términos generales, la talla al final del estudio es mayor en los pacientes que han recibido tratamiento con rhGH en comparación con los que no la han recibido. Además, se observa una talla final mejor en los pacientes que no han requerido diálisis previa al trasplante o han recibido diálisis peritoneal frente a los que han recibido hemodiálisis. No obstante, no existe una relación significativa entre la talla final y la etiología de ERC, la edad al diagnóstico de ERC, la edad al trasplante y el tiempo en diálisis. Finalmente, la mayoría de los pacientes alcanzan una talla final normal en la edad adulta, sobre todo aquellos que han recibido hormona de crecimiento.

6. DISCUSIÓN

La falta de crecimiento y la baja estatura final en niños con enfermedad renal crónica (ERC) que reciben un trasplante renal continúa siendo un gran desafío de difícil

manejo en la actualidad y una causa importante de comorbilidad en pediatría. En este trabajo se han estudiado los distintos componentes que influyen y repercuten en el correcto desarrollo y evolución del crecimiento en estos niños.

La cohorte está compuesta por 87 pacientes que recibieron un trasplante de riñón en el Hospital Universitario de Cruces durante los años 1982-2019 a lo largo de la edad pediátrica (< 18 años). La mayoría de los pacientes del estudio han sido trasplantados una vez y de los 102 trasplantes realizados, solo 1 ha sido de donante vivo.

En estudios previos se ha visto que los niños con injertos renales de donante vivo (emparentado) crecen mejor y presentan una mayor velocidad de crecimiento y mayor talla final que aquellos niños con injertos de donante cadáver (23,41,42). Esto es debido a que el injerto renal de donante vivo se ha asociado a una menor incidencia de rechazos, un tiempo de isquemia fría menor con mejor conservación del órgano y, por tanto, a una mayor supervivencia del aloinjerto a largo plazo (43). Además, se ha relacionado con menores periodos de diálisis o incluso se ha podido prescindir de ella, ya que el momento de trasplante con donante vivo puede decidirse de antemano (43). De esta manera, las complicaciones relacionadas con la diálisis, como el deterioro del crecimiento, pueden verse limitadas (43).

Es curioso que en nuestro estudio sólo haya un trasplante de donante vivo. A diferencia de los trasplantes renales en adultos, la lista de espera de trasplantes en pediatría es muy corta, por lo que la oportunidad de recibir un trasplante de donante cadáver en un periodo corto de tiempo es bastante alta. Además, a pesar de que siempre se les ofrece a las familias la opción de donar, en muchos casos, el riñón del donante emparentado no sirve al presentar alteraciones a nivel anatómico (tamaño renal, arterias renales etc.). Esto explica por qué en nuestra cohorte solo hay un trasplante de donante vivo. Por lo tanto, puede resultar de interés para futuros estudios indagar en este fenómeno y comparar la talla final de los pacientes con trasplante renal de donante vivo y cadáver.

La etiología más prevalente de enfermedad renal crónica entre los pacientes estudiados ha sido la *CAKUT* (del inglés, anomalías congénitas del tracto renal y urinario), hecho que no ha sorprendido, ya que se trata de la causa más frecuente de ERC en pediatría (5). Este suceso, como se ve a continuación, ha supuesto un claro sesgo de selección

que ha podido influir en los resultados del estudio. Por ejemplo, no se ha hallado una relación significativa entre la edad de diagnóstico de ERC y la etiología de ERC. Es decir, no se ha podido afirmar que determinadas causas de ERC se diagnostiquen antes que otras. Esto puede ser así o puede deberse a que, de los 87 pacientes, 39 fueran *CAKUT* y el resto, minorías de otras etiologías de ERC. Si se ampliara el tamaño muestral y en concreto se aumentara la prevalencia en la muestra del resto de enfermedades causantes de ERC, este sesgo podría haberse evitado y en consecuencia podrían haberse encontrado diferencias estadísticamente significativas.

En el caso concreto de las *CAKUT*, la edad de diagnóstico depende mucho del grado de malformación y, por consiguiente, de la gravedad clínica para ser diagnosticada a una edad u otra. En casos de *CAKUT* severos, los niños mueren intraútero, ya que los riñones no se forman, mientras que en casos más leves pueden sobrevivir con defectos del tracto renal y urinario e incluso algunos llegan a diagnosticarse de forma accidental en la edad adulta (44). Por tanto, presentan un amplio espectro de manifestaciones y de edades de diagnóstico. No obstante, hoy en día, gracias a los avances en el diagnóstico prenatal mediante la ecografía, se pueden detectar de forma precoz estos pacientes, lo que permite realizar un seguimiento riguroso desde el nacimiento.

Lo mismo ocurre al estudiar la edad de trasplante de los pacientes. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de trasplante entre los pacientes con *CAKUT* y patología glomerular. Varios estudios respaldan que los pacientes con *CAKUT* se trasplantan a edades más avanzadas de la vida, ya que, al ser muy poliúricos presentan menos alteraciones metabólicas y consiguen aguantar algo más de tiempo sin entrar en terapias de sustitución renal (45,46). En nuestro caso, esto no se ha podido demostrar, probablemente debido al sesgo de selección comentado anteriormente.

Por otro lado, una gran parte de los pacientes del estudio han precisado diálisis durante la evolución de la enfermedad, en concreto, diálisis peritoneal. Como ya se ha mencionado en la introducción, la elección de diálisis peritoneal o hemodiálisis depende generalmente de la preferencia de la familia, la adherencia y la complejidad de la técnica (13,14). No obstante, en un estudio del registro italiano de diálisis crónica pediátrica se ha visto que es más frecuente que los pacientes más jóvenes y

diagnosticados de *CAKUT* inicien en diálisis peritoneal antes que en hemodiálisis (14), ya que es técnicamente más fácil de realizar (no requiere un acceso vascular o venopunciones), altera menos la calidad de vida y permite una mayor ingesta de líquidos (47). Además, en Estados Unidos, la diálisis peritoneal es la modalidad inicial preferida en niños menores de nueve años (48).

En este estudio se desconoce la edad a la que los pacientes comienzan la diálisis. A pesar de ello, se observa una mediana de edad de diagnóstico de ERC de 2,5 (0,16-6) años y una prevalencia de casos *CAKUT*, lo que parece coincidir con los datos observados en la literatura en cuanto a la elección del tipo de diálisis.

En cuanto al crecimiento, los análisis de nuestro estudio confirman que la talla de los pacientes mejora significativamente tras el trasplante, hecho también demostrado en la literatura. El trasplante renal es el tratamiento de elección para prevenir y corregir la falta de crecimiento, ya que un aloinjerto renal bien funcionante restaura las condiciones fisiológicas requeridas para un crecimiento normal (23).

Respecto a la hormona de crecimiento (rhGH), en esta revisión, solamente un tercio de los pacientes han recibido tratamiento con rhGH pos-trasplante. Cabe destacar, que no se conoce la fecha exacta a la que los pacientes han iniciado la terapia con rhGH, así como los motivos por los cuales el resto de los pacientes no han recibido dicho tratamiento.

La hormona de crecimiento se empezó a usar a partir de los años 90, concretamente, fue en el año 1994 cuando se aprobó su uso como tratamiento para el retraso en el crecimiento en niños con ERC (28). Por aquel entonces ya se habían publicado cuatro ensayos controlados aleatorizados que demostraban la eficacia de dicho tratamiento para mejorar el crecimiento en niños con trasplante renal (49–52).

Así pues, llama la atención, que en nuestro estudio solo 23 pacientes recibieran tratamiento con rhGH. Parte de la baja tasa de prescripción de rhGH puede explicarse por el hecho de que inicialmente se creía que el tratamiento con hormona de crecimiento en niños con trasplante renal estaba asociado con un mayor riesgo de pérdida de injerto (53,54). Además, es preciso señalar que para iniciar la terapia con rhGH es necesario que el comité de rhGH dé su aprobación y para ello deben cumplirse una serie de criterios (nutrición adecuada, parámetros metabólicos controlados, etc.).

El no cumplir dichos requisitos puede haber sido otro de los motivos por los cuales alguno de nuestros pacientes no recibiera rhGH. Por otro lado, los padres de los pacientes tienen que dar su consentimiento, y en muchas ocasiones, no lo dan, lo cual no es poco frecuente. Los padres se centran en que sus hijos consigan enfrentar la enfermedad y la altura es vista como un problema menor.

En nuestro estudio, a pesar de tener un grupo reducido de pacientes tratados con rhGH, se ha objetivado una edad de diagnóstico de ERC significativamente menor entre el grupo tratado con rhGH frente al grupo no tratado con rhGH. Es decir, que los pacientes que han recibido hormona de crecimiento pos-trasplante se han diagnosticado de ERC a edades más tempranas que aquellos que no la han recibido.

Uno de los factores implicado en el retraso de crecimiento en niños con ERC es precisamente la edad de inicio de ésta. Cuanto menor es la edad, mayor deterioro hay en el crecimiento. Los niños diagnosticados de ERC en los primeros dos años de vida presentan una talla final más baja con respecto a la población general, ya que se trata de la etapa más crítica del crecimiento (20). Por lo tanto, es probable que los pacientes de nuestra cohorte diagnosticados de ERC a edades más tempranas presentasen un deterioro del crecimiento más acusado que aquellos pacientes diagnosticados más tardíamente y, por consiguiente, se tratasen con hormona de crecimiento.

Del mismo modo, nuestros resultados demuestran que la talla final en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) pos-trasplante mejora significativamente con respecto a los pacientes que no han recibido dicho tratamiento. Las tasas de crecimiento después del trasplante renal varían mucho en los niños y, a menudo, los pacientes no consiguen realizar el *catch-up* suficiente para compensar el déficit secundario a la ERC durante los años previos al trasplante (23). Los principales factores que contribuyen a este crecimiento insuficiente en los trasplantados pediátricos son el tratamiento inmunosupresor con altas dosis de glucocorticoides y los episodios recurrentes de infecciones graves (55). Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica (ESPN) recomiendan el uso de la hormona de crecimiento como medida terapéutica segura que promueve un crecimiento adecuado después del trasplante e incluso en etapas previas con ERC

(56). Así pues, cabe destacar también, que prácticamente todos los pacientes en nuestro estudio ya recibían tratamiento con hormona de crecimiento antes del trasplante.

Además, la mayoría de los pacientes de este estudio alcanzan una talla final adulta normal con respecto a la población general, en particular, todos los pacientes que han recibido tratamiento con hormona de crecimiento pos-trasplante. Esto demuestra, una vez más, que los pacientes se benefician del tratamiento con rhGH pos-trasplante más que aquellos que no la reciben, lo cual supone un argumento más que aboga por la terapéutica de la hormona de crecimiento en pacientes con retraso en el crecimiento.

Por otro lado, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la talla final y la etiología de ERC ni la edad al diagnóstico de ERC. Al igual que en los resultados previos, puede deberse a que la muestra del estudio no es suficientemente representativa, ya que la mayoría de los pacientes tienen *CAKUT*.

Así mismo, en nuestro estudio tampoco se ha evidenciado una correlación significativa entre la talla final y la edad al trasplante. Este suceso llama la atención, ya que la talla final sí que depende de la edad y del grado de deterioro de crecimiento ya establecido en el momento del trasplante. En un estudio publicado por López-González M et al. (57) se detectó un patrón de crecimiento lineal pos-trasplante diferente según la edad a la que se trasplantaban los pacientes. Los niños diagnosticados de ERC a edades más tempranas mostraban un retraso de crecimiento pre-trasplante más acusado, sin embargo, presentaban un mayor *catch up* posterior en comparación con aquellos pacientes trasplantados en edad escolar o la adolescencia.

En relación con lo anterior, en nuestro estudio no se conocía el grado de deterioro ni la velocidad de crecimiento del que partían los pacientes antes del trasplante, por lo que esta falta de datos ha podido influir a la hora de encontrar una correlación significativa entre ambas variables. Además, no se ha podido estudiar la talla adulta de todos los pacientes, ya que todavía no todos han llegado a la edad adulta, así como su talla media parental, determinada por la altura de ambos padres. Un niño trasplantado con una talla final baja comparada con la población general puede ser consecuencia de una edad al trasplante avanzada, un mal manejo de la enfermedad y del crecimiento o puede corresponderse a la talla genética. Todo ello ha repercutido a la hora de realizar un análisis más exhaustivo del crecimiento. No obstante, resultaría

de gran utilidad observar el crecimiento de todos los pacientes hasta la edad adulta y contar con un estudio más profundo sobre la edad al trasplante y la talla final en estos pacientes.

Finalmente, en nuestro trabajo no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la talla final y al tiempo en diálisis, pero sí en cuanto a la talla final y al tipo de diálisis. Los resultados del estudio reflejan un incremento de talla en aquellos pacientes que no han recibido diálisis en comparación con los que han precisado hemodiálisis, así como una mejora del crecimiento en aquellos pacientes que han precisado diálisis peritoneal con respecto a los que han recibido hemodiálisis.

La literatura señala que los niños que se someten a hemodiálisis convencional a largo plazo generalmente tienen un mayor deterioro de su crecimiento en comparación con los niños que inician en diálisis peritoneal (58,59). Esto se atribuye en parte a que los pacientes en diálisis peritoneal presentan un mejor estado nutricional como consecuencia de su captación peritoneal de glucosa (60). La diálisis peritoneal suele ser más eficaz en la eliminación de solutos y líquidos que la hemodiálisis convencional, y la mejora del crecimiento y el estado nutricional se correlacionan con un mayor aclaramiento de solutos y volumen. Sin embargo, es habitual observar una disminución gradual de la estatura relativa en niños que se han sometido a diálisis peritoneal a largo plazo, lo que indica que el impacto de la modalidad de diálisis en el crecimiento disminuye con el tiempo (61).

Este último hecho, podría explicar también por qué en este estudio no se ha hallado una correlación significativa entre el tiempo en diálisis y la talla final. Quizás, el tiempo en diálisis peritoneal en estos pacientes no ha sido el suficiente como para influir negativamente en el desarrollo y crecimiento adecuado. Igualmente, el tiempo en diálisis es una variable muy heterogénea que fluctúa mucho de paciente en paciente y, por tanto, afecta de forma diferente a cada individuo. Es probable que escogiendo un mayor tamaño muestral se encuentre una correlación significativa entre el tiempo en diálisis y la talla final.

Cabe señalar que en este trabajo no se han analizado ciertos factores que resultan determinantes en el crecimiento en niños con trasplante renal. Por ejemplo, no se ha podido recopilar el número de infecciones pos-trasplante y su gravedad, que repercuten

no solo en la función renal del injerto, sino en el estado general del niño. Además, no se ha podido determinar si los pacientes se encontraban en enfermedad renal crónica al final del estudio. Una función renal del injerto disminuida representa uno de los factores más limitantes del crecimiento (26). Tampoco ha sido posible cuantificar los rechazos de injerto en cada individuo, así como la dosis acumulada de glucocorticoides precisada durante el transcurso de la enfermedad. Son datos de bastante interés, ya que como se ha visto en la literatura, influyen negativamente en el desarrollo y crecimiento del niño (23,26).

Igualmente, no se ha estudiado la anemia, la hipertensión y el estado nutricional de los niños. Los pacientes más pequeños presentan con bastante frecuencia problemas de nutrición, tienden a comer menos, promoviendo estados de anorexia y en ocasiones precisan de un botón gástrico para ingerir un total de calorías suficientes. Esta malnutrición calórico-proteica también tiene un impacto negativo sobre el crecimiento (11,62). Así pues, el estudio de todos estos datos resultaría de gran interés para futuras investigaciones en lo que respecta a la evolución del crecimiento en niños con trasplante renal.

Actualmente se cuenta con varios estudios que demuestran que el tratamiento con hormona de crecimiento es una medida segura y eficaz para corregir la talla baja en pacientes pediátricos con ERC. Sin embargo, la falta de crecimiento y la baja estatura final en estos niños continúa siendo un gran desafío de difícil manejo. Los resultados de nuestro estudio y la literatura invitan a tratar de forma más activa e intervencionista el retraso de crecimiento en pacientes con trasplante renal mediante el uso de rhGH.

7. CONCLUSIONES

El crecimiento en niños con trasplante renal mejora significativamente tras el trasplante. Más de la mitad de los pacientes que son adultos al final del estudio alcanzan una talla adulta normal con respecto a la talla de la población general, sobre todo, aquellos pacientes que reciben un tratamiento con hormona de crecimiento (rhGH) a lo largo de la evolución.

Solamente un tercio de los pacientes del estudio reciben hormona de crecimiento. Estos pacientes han sido diagnosticados de enfermedad renal crónica (ERC) a edades

más tempranas en comparación con aquellos pacientes que no reciben rhGH. Probablemente se deba a que estos pacientes presentan un deterioro del crecimiento más acusado que aquellos pacientes diagnosticados de ERC a edades más tardías. El crecimiento en los pacientes que se tratan con hormona de crecimiento pos-trasplante incrementa significativamente en comparación con los pacientes que no reciben dicho tratamiento. Por todo esto, se puede concluir, que el tratamiento con rhGH tras el trasplante renal sugiere una estrategia terapéutica eficaz y segura para corregir la talla baja.

En este estudio no se encuentran relaciones estadísticamente significativas entre la talla final pos-trasplante y la etiología y la edad de diagnóstico de ERC. Tampoco se hallan relaciones significativas entre la edad de trasplante y la talla final. Esto puede deberse a que la muestra del estudio no es suficientemente representativa, con un claro sesgo de selección, ya que la mayoría de los pacientes tienen CAKUT.

Por otro lado, la mayoría de los pacientes del estudio entran en diálisis peritoneal antes del trasplante. El tiempo en diálisis y la talla final pos-trasplante no presentan una relación estadísticamente significativa. Sin embargo, se determina que los pacientes que reciben hemodiálisis tienen una talla final más baja con respecto a los pacientes que no reciben diálisis o que reciben diálisis peritoneal previo al trasplante. Este hecho también se ve reflejado en la literatura. Los niños que se someten a hemodiálisis convencional a largo plazo generalmente tienen un mayor deterioro de su crecimiento en comparación con los niños que no precisan diálisis o inician en diálisis peritoneal.

En definitiva, este estudio ha permitido conocer el crecimiento a largo plazo en los niños con enfermedad renal crónica que reciben un trasplante renal. Aun así, varios aspectos que influyen en el desarrollo de una talla final normal quedan sin poder ser demostrados: la edad al diagnóstico y etiología de la enfermedad renal crónica, el tiempo en diálisis y la edad al trasplante. Es probable que con una cohorte más grande algunos de estos aspectos pudiera haber dado algún resultado significativo.

Asimismo, otras variables que pueden influir en el crecimiento en estos pacientes quedan por analizar, como por ejemplo, la dosis acumulada de corticoides, el número de infecciones graves pos-trasplante, el estado nutricional y la función renal del injerto.

Por lo tanto, resultaría interesante para futuros estudios indagar en la repercusión que tienen dichas variables sobre el crecimiento en los niños trasplantados renales.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Official Journal of the international Society of nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. 2013. Available from: www.publicationethics.org
2. Fernández Cambor C, Melgosa Hijosa M. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN LA INFANCIA. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. *Protocol diagn ter pediatr* [Internet]. 2014;1:385–401. Available from: www.aeped.es/protocolos/
3. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012 Mar;27(3).
4. Ploos van Amstel S, Noordzij M, Warady BA, Cano F, Craig JC, Groothoff JW, et al. Renal replacement therapy for children throughout the world: the need for a global registry. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(5).
5. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics*. 2003 Apr;111(4 Pt 1).
6. Ng DK, Robertson CC, Woroniecki RP, Limou S, Gillies CE, Reidy KJ, et al. APOL1-associated glomerular disease among African-American children: a collaboration of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) and Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) cohorts. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jun 1;32(6).
7. Zamora I, Sanahuja MJ. Enfermedad renal crónica [Internet]. Available from: www.aeped.es/protocolos/
8. Langman CB, Salusky IB, Greenbaum L, Jueppner H, Leonard M, Nelson P, et al. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005 Oct;46.
9. Wesseling-Perry K. Bone disease in pediatric chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2013 Apr 14;28(4).

10. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Phosphate binders, vitamin D and calcimimetics in the management of chronic kidney disease–mineral bone disorders (CKD-MBD) in children. *Pediatric Nephrology*. 2013 Apr 5;28(4).
11. Rees L, Jones H. Nutritional management and growth in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2013 Apr 24;28(4).
12. Harambat J, Bonthuis M, Groothoff JW, Schaefer F, Tizard EJ, Verrina E, et al. Lessons learned from the ESPN/ERA–EDTA Registry. *Pediatric Nephrology*. 2016 Nov 24;31(11).
13. Rees L, Schaefer F, Schmitt CP, Shroff R, Warady BA. Chronic dialysis in children and adolescents: challenges and outcomes. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017 Sep;1(1).
14. Vidal E, Chesnaye NC, Paglialonga F, Minale B, Leozappa G, Giordano M, et al. A propensity-matched comparison of hard outcomes in children on chronic dialysis. *Eur J Pediatr*. 2018 Jan;177(1):117–24.
15. Atkinson MA, Oberai PC, Neu AM, Fivush BA, Parekh RS. Predictors and consequences of higher estimated glomerular filtration rate at dialysis initiation. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jun;25(6).
16. Román JP. PEDIATRÍA INTEGRAL Crecimiento normal y talla baja. Vol. XIX, *Pediatr Integral*. 2015.
17. KARLBERG J. A Biologically-Oriented Mathematical Model (ICP) for Human Growth. *Acta Paediatrica*. 1989 Feb;78(s350).
18. André JL, Bourquard R, Guillemin F, Krier MJ, Briançon S. Final height in children with chronic renal failure who have not received growth hormone. *Pediatric Nephrology*. 2003 Jul 15;18(7).
19. Furth SL, Hwang W, Yang C, Neu AM, Fivush BA, Powe NR. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease. *Pediatric Nephrology*. 2002 Jun 8;17(6).
20. Tönshoff B, Tönshoff C, Mehls O, Pinkowski J, Blum WF, Heinrich U, et al. Growth hormone treatment in children with preterminal chronic renal failure:

- No adverse effect on glomerular filtration rate. *European Journal of Pediatrics*. 1992 Aug;151(8).
21. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2008 Jan 1;23(1).
 22. Ingulli EG, Mak RH. Growth in children with chronic kidney disease: Role of nutrition, growth hormone, dialysis, and steroids. Vol. 26, *Current Opinion in Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 187–92.
 23. Tejani A, Fine R, Alexander S, Harmon W, Stablein D. Factors predictive of sustained growth in children after renal transplantation. *The Journal of Pediatrics*. 1993 Mar;122(3).
 24. Grenda R. Effects of steroid avoidance and novel protocols on growth in paediatric renal transplant patients. *Pediatric Nephrology*. 2010 Apr 21;25(4).
 25. Sarwal MM, Vidhun JR, Alexander SR, Satterwhite T, Millan 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 Nov 15;76(9).
 26. Janjua HS, Mahan JD. The role and future challenges for recombinant growth hormone therapy to promote growth in children after renal transplantation. Vol. 25, *Clinical Transplantation*. 2011.
 27. Kolarova J, Ammerpohl O, Gutwein J, Welzel M, Baus I, Riepe FG, et al. In vivo investigations of the effect of short- and long-term recombinant growth hormone treatment on DNA-methylation in humans. *PLoS One*. 2015;10(3).
 28. Fine RN, Martz K, Stablein D. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplantation in infants, children, and adolescents with end-stage renal disease? In: *Pediatric Nephrology*. 2010. p. 739–46.
 29. Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Sep;6(9):515–25.

30. Carter-Su C, Schwartz J, Argetsinger LS. Growth hormone signaling pathways. *Growth Horm IGF Res.* 2016;28:11–5.
31. Mak RH, Cheung WW, Roberts CT. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in chronic kidney disease. *Growth Horm IGF Res.* 2008 Feb;18(1):17–25.
32. Tönshoff B, Kiepe D, Ciarmatori S. Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2005 Mar;20(3):279–89.
33. Postel-Vinay MC, Tar A, Crosnier H, Broyer M, Rappaport R, Tönshoff B, et al. Plasma growth hormone-binding activity is low in uraemic children. *Pediatric Nephrology.* 1991 Jul;5(4):545–7.
34. Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Tönshoff B, Mehls O. Growth hormone resistance and inhibition of somatomedin activity by excess of insulin-like growth factor binding protein in uraemia. *Pediatric Nephrology.* 1991 Jul;5(4):539–44.
35. Wu Y, Cheng W, Yang XD, Xiang B. Growth hormone improves growth in pediatric renal transplant recipients-a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatric Nephrology.* 2013 Jan;28(1):129–33.
36. Mahan JD, Warady BA, Consensus Committee. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol.* 2006 Jul;21(7):917–30.
37. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C. CURVAS Y TABLAS DE CRECIMIENTO (Estudios Longitudinal y Transversal). Fundación Faustino Orbeagozo. 2004;
38. Hernández M, Castellet J, Narvaiza J, Rincón J, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento (0-18 años). Editorial G, editor. Bilbao: Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbeagozo.; 1988. 1–32 p.

39. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009 Mar;20(3):629–37.
40. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*. 2009 May 5;150(9):604.
41. Pape L, Ehrich JHH, Zivicnjak M, Offner G. Growth in children after kidney transplantation with living related donor graft or cadaveric graft. *Lancet*. 2005;366(9480):151–3.
42. Bonthuis M, Groothoff JW, Ariceta G, Baiko S, Battelino N, Bjerre A, et al. Growth Patterns After Kidney Transplantation in European Children Over the Past 25 Years: An ESPN/ERA-EDTA Registry Study. *Transplantation*. 2020;104(1):137–44.
43. Dale-Shall AW, Smith JM, McBride MA, Hingorani SR, McDonald RA. The relationship of donor source and age on short- and long-term allograft survival in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2009 Sep;13(6):711–8.
44. Murugapopathy V, Gupta IR. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020 May 7;15(5):723–31.
45. Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wanner C, Heaf JG, et al. Timing and Outcome of Renal Replacement Therapy in Patients with Congenital Malformations of the Kidney and Urinary Tract. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Jan;8(1):67–74.
46. Monteverde ML, Paz M, Ibáñez JP, Chaparro AB, Solernou V, Sager C, et al. Kidney transplantation in children with CAKUT and non-CAKUT causes of chronic kidney disease: Do they have the same outcomes? *Pediatric Transplantation*. 2020 Dec 4;24(8).
47. Carey WA, Talley LI, Sehring SA, Jaskula JM, Mathias RS. Outcomes of dialysis initiated during the neonatal period for treatment of end-stage renal

- disease: a North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies special analysis. *Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):e468-73.
48. Fadrowski JJ, Frankenfield D, Amaral S, Brady T, Gorman GH, Warady B, et al. Children on long-term dialysis in the United States: findings from the 2005 ESRD clinical performance measures project. *Am J Kidney Dis*. 2007 Dec;50(6):958–66.
 49. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Jong MC, Donckerwolcke RA, de Muinck Keizer-Schrama SM, Blum WF, et al. Double blind trial comparing the effects of two doses of growth hormone in prepubertal patients with chronic renal insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1994 Oct;79(4):1185–90. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.79.4.7525628>
 50. Maxwell H, Rees L. Randomised controlled trial of recombinant human growth hormone in prepubertal and pubertal renal transplant recipients. *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 1998 Dec 1;79(6):481–7. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.79.6.481>
 51. Guest G, Bérard E, Crosnier H, Chevallier T, Rappaport R, Broyer M. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. *Pediatric Nephrology*. 1998 Aug 18;12(6):437–46.
 52. Fine RN, Stablein D, Cohen AH, Tejani A, Kohaut E. Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: a randomized controlled study of the NAPRTCS. *Kidney Int*. 2002 Aug;62(2):688–96.
 53. van Damme-Lombaerts R, Janssen F, van Dyck M, Hall M, Schurmans T, Herman J, et al. Impact of growth hormone treatment on a Belgian population of short children with renal allografts. *Archives de Pédiatrie*. 1998 Jul;5(7):820.
 54. Offner G, Latta K, Hoyer PF, Baum HJ, Ehrich JHH, Pichlmayr R, et al. Kidney transplanted children come of age. *Kidney International*. 1999 Apr;55(4):1509–17.

55. Grohs J, Rebling RM, Froede K, Hmeidi K, Pavičić L, Gellermann J, et al. Determinants of growth after kidney transplantation in prepubertal children. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(7):1871–80.
56. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2019 Sep 13;15(9):577–89.
57. Lopez-Gonzalez M, Munoz M, Perez-Beltran V, Cruz A, Gander R, Ariceta G. Linear Growth in Pediatric Kidney Transplant Population. *Frontiers in Pediatrics*. 2020 Dec 8;8.
58. Kleinknecht C, Broyer M, Gagnadoux MF, Martihenneberg C, Dartois AM, Kermanach C, et al. Growth in children treated with long-term dialysis. A study of 76 patients. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1980;9:133–63.
59. Stefanidis CJ, Hewitt IK, Balfe JW. Growth in children receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Pediatr*. 1983 May;102(5):681–5.
60. Schaefer F, Klaus G, Mehls O. Peritoneal transport properties and dialysis dose affect growth and nutritional status in children on chronic peritoneal dialysis. Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Aug;10(8):1786–92.
61. Fine RN, Salusky IB. CAPD/CCPD in children: four years' experience. *Kidney Int Suppl*. 1986 Jul;19:S7-10.
62. Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2011 Nov 27;7(11):615–23.

9. ANEXO

Anexo 1. Resolución CEI E22/07.



OSI EZKERRALDEA-ENKARTERRI-CRUCES
EZKERRALDEA-ENKARTERRI-CRUCES ESI

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

ASISTENTES

PRESIDENTE

D. José Ignacio Pijoán Zubizarreta

VOCALES

D. Francisco José Álvarez Díaz
Dª. Mª Carmen Estefanía Bilbao
D. Mikel Latorre Guisasola
Dª. Rita Sainz de Rozas Aparicio
Dª. Susana González Larragán
Dª. Patricia Zaballa Erice
D. Adrián Abel Adham
Dª. Marta Montejo Fernández

SECRETARIA

Dª. Amaia Martínez Galarza

ACTA 02/22

En Cruces-Barakaldo, el día 22 de Febrero de 2022, a las 15 horas 30 minutos, se reúnen los miembros del Comité señalados al margen. Excusan su inasistencia Dª. Vanesa Regúlez Campo y D. Fermín Labayen Beraza. Se trataron los siguientes temas:

II-LECTURA DE DOCUMENTACIÓN RECIBIDA

- a) Carta de la Dra. Leire Gondra Sangroniz/Sº Nefrología Infantil investigadora principal del estudio “Evolución decrecimiento en niños con Trasplante Renal” (Leire Moreno Gondra/UPV-EHU) (código CEI E22/07) en la que da respuesta a las consideraciones del Comité según Acta 01/22 y adjunta Protocolo (incluye nuevo título “Evolución del crecimiento en niños con Trasplante Renal”) versión de fecha 25 de Noviembre de 2021. Una vez revisada la documentación, este CEI decide dar su **APROBACIÓN ÉTICA** al estudio, aunque tiene que realizar la siguiente consideración:

- a. Protocolo: donde dice versión de fecha 25/11/2021 debe decir versión de fecha 04/02/2022

Asimismo, se recuerda a las investigadoras que deben informar al CEI del desarrollo e incidencias del estudio durante su realización, así como de la finalización del mismo con la presentación del Informe Final. Se informa a las investigadoras.

Sin más temas por tratar, se da por finalizada la reunión a las 17 horas 45 minutos del día señalado al principio.


LA SECRETARIA

