DESCRIPCIÓN DEL CRECIMIENTO EN UNA COHORTE DE NIÑOS POST- TRASPLANTE RENAL EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ

Investigador principal:
Marcela Castellanos
Fellow Nefrología Pediátrica

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
Fundación Cardioinfantil
Área de Nefrología Pediátrica
Bogotá, Colombia
2017

DESCRIPCIÓN DEL CRECIMIENTO EN UNA COHORTE DE NIÑOS POST- TRASPLANTE RENAL EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ

Investigador principal:
Marcela Castellanos
Fellow Nefrología Pediátrica

Co-investigador y tutor temático:
Mayerly Prada
Nefrólogo Pedíatra
Fundación Cardioinfantil

Co-investigador y tutor temático:
Carlos Benavides
Cirujano de Trasplante
Fundación Cardioinfantil

Co-investigador y tutor temático:
Luz Estela González
Nefrólogo Pedíatra
Fundación Cardioinfantil

Co-investigador y tutor temático
Ricardo Gastelbondo
Nefrólogo Pedíatra
Fundación Cardioinfantil

Asesor metodológico:
Karen Moreno
Especialista en Epidemiología
Candidata a Magíster en Epidemiología
Asesora de epidemiología departamento de investigaciones
Fundación Cardioinfantil

Asesor Metodológico:
José Antonio de la Hoz
Médico Esp. Epidemiología
Candidato a Magíster en Epidemiología
Universidad El Bosque

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
Fundación Cardio-infantil - Área de Nefrología Pediátrica
Bogotá, Colombia
2017

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD

"La universidad el Bosque no se hace Responsable por los conceptos emitidos por los investigadores en el Trabajo, solo velara por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y de la justicia".

Tabla de contenido

1. Introducción 11
2. Planteamiento del problema 13
3. Pregunta de investigación 14
4. Justificación 15
5. Marco Teórico y Estado del arte 16
5.1. Generalidades 16
5.2. Enfermedad Renal Crónica 17
5.3. Enfermedad renal y alteraciones en el crecimiento 20
5.3.1. Fisiología del crecimiento 21
5.3.2. Crecimiento en le enfermedad renal crónica antes del trasplante 22
5.3.3. Estrategias para mejorar el déficit de crecimiento en la ERC 24
5.4. Crecimiento en la enfermedad renal crónica después del trasplante 26
5.4.1. Edad al momento del trasplante 26
5.4.2. Género y crecimiento pos-trasplante 28
5.4.3. Función del injerto 28
5.4.4. Talla al momento del trasplante 28
5.4.5. Tipo de donante 29
5.4.6. Uso de esteroides 29
5.4.7. Administración Hormona de crecimiento 30
6. Objetivos 33
6.1. Objetivo General 33
6.2. Objetivos Específicos 33
7. Metodología 35
7.1. Tipo y diseño general de estudio 35
7.2. Población y muestreo 35
7.2.1 Universo 35
7.2.3 Población en estudio 36
7.2.4 Cálculo de la muestra: 36
7.2.5 Tipo de muestreo: 36

Consecutivo por conveniencia 36
7.3. Criterios de elegibilidad 36
7.3.1 Criterios inclusión 36
7.3.2 Criterios de exclusión 37
7.4. Técnicas y procedimientos para recolectar la información 37
7.4.1 Procesamiento de la Información 37
7.4.2 Manejo de los Datos 38
7.5 Definición de variable Tabla 3. Definición de variables 38
7.6. Medidas de control del sesgo 43
7.7. Plan de análisis de datos 44
8. Plan de análisis estadístico 45
9. Aspectos éticos 46
10. Cronograma 47
11. Presupuesto 48
12. Resultados 49
13. Discusión 65
14. Conclusiones 72
15. Referencias bibliográficas 74

Lista de tablas

Tabla 1. *Categorías y descripción de severidad enfermedad renal crónica.* **17**

Tabla 2 *Descripción y rango de albuminuria.* **18**

Tabla 3. Definición de variables **38**

Tabla 4. Características Clínicas Pretrasplante 50

Tabla 5. Estado Nutricional en el periodo pretrasplante **51**

Tabla 6 Características Clínicas Postrasplante **52**

Tabla 7 Velocidad de crecimiento en pacientes trasplantados antes de los 8 años que tuvieron rechazo de injerto y su tasa de filtración glomerular. **53**

Tabla 8 Cambio anual de DS en pacientes trasplantados antes de los 8 años que tuvieron rechazo de injerto y su tasa de filtración glomerular **56**

Tabla 9 Evolución de DS según sexo **58**

Tabla 10 Talla por desviaciones estándar postrasplante según promedio de dosis de glucocorticoides **59**

Tabla 11 Talla por desviaciones estándar postrasplante según tasa de filtración glomerular. **60**

Tabla 12 Talla final de los pacientes que alcanzaron la talla adulta durante el seguimiento**.** **62**

Tabla 13 Velocidad de crecimiento en pacientes que recibieron hormona de crecimiento en el periodo pretrasplante. **63**

Tabla 14 Velocidad de crecimiento en pacientes que recibieron hormona de crecimiento en el periodo pos trasplante. **64**

Lista de figuras

Figra 1. Frecuencia de pacientes incluidos por año de seguimiento 49

Lista de siglas

DS	*Desviaciones estándar*
ERC	*Enfermedad renal crónica*
ERT	*Enfermedad renal terminal*
FCI	*Fundación cardioinfantil*
GH	*Hormona de crecimiento*
HTA	*Hipertensión arterial*
IGF-1	*Factor de crecieminto similar a la insulina*
NAPRTCS	*North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies*
rhGH	*Hormona de crecimiento recombinante*
TFG	*Tasa de filtración glomerular*
TB	*Talla baja*
TBS	*Talla baja severa*

Resumen

Objetivo: Identificar la velocidad de crecimiento en el periodo del post-trasplante de los niños llevados a trasplante renal en la Fundación Cardioinfantil (FCI) de Bogotá, enero 2008 hasta marzo 2014.

Material y métodos: Estudio observacional de corte transversal de una cohorte de pacientes menores de 18 años llevados a trasplante renal en FCI. Se incluyeron 42 pacientes a quienes se les realizó trasplante renal. Contaron con seguimientos periódicos mensuales durante el primer año, y posteriormente cada dos meses o tres meses de acuerdo a evolución clínica. Se tomaron datos de la talla y de las variables de forma anual.

Resultados: La edad promedio al momento del trasplante fue de 11 años (DE=3.5). La frecuencia de talla normal y talla baja (TB) en el periodo pretrasplante fue de 26,2% (n=11) y 73,8% (n=31) respectivamente. En el subgrupo de TB, 61,2% (n=19) tenían talla baja severa Los pacientes que presentaron dos rechazos del injerto presentaron una mayor prevalencia de TB comparado con los que presentaron un solo rechazo (p= 0.05). La menor edad al momento diagnóstico de ERC y un mayor tiempo en diálisis se relacionó con una mayor proporción de TB al momento del trasplante (p=0,17 y 0,005).

Conclusión: Este estudio es la primera descripción local del crecimiento en pacientes llevados a trasplante renal pediátrico. Se resalta la importancia de las intervenciones tempranas en los pacientes con ERC para mejorar su crecimiento en el periodo pre y postrasplante.

Palabras clave: trasplante renal, Enfermedad renal crónica, talla baja, niños, crecimiento.

Abstract

Objective: Identify the growth velocity in the post-transplant period of children transplanted in the FCI of Bogotá, from January 2008 to March 2014.

Material and methods: Cross-sectional, observational study in a cohort of patients under 18 years of age who were transplanted in FCI. We included 42 patients who underwent renal transplantation between January 2008 and March 2014. They had periodic monthly follow-up during the first year, and thereafter every two months or three months according to clinical evolution. Data on height and variables were taken annually.

Results: A total of 42 patients with an average age at the time of the transplant of 11 years (SD = 3.5). Normal size and short stature in the pre-transplant period were 26.2% (n = 11) and 73.8% (n = 31), respectively. In the short stature subgroup, 61.2% (n = 19) had severe short stature. Patients who had two rejections of the graft had a higher prevalence of short stature compared to those with only one rejection (p = 0.05). The younger age at the time of diagnosis of CKD and a longer time on dialysis was associated with a higher proportion of short stature at the time of transplantation (p = 0.17 and 0.005).

Conclusion: This study is the first local description of growth in patients undergoing pediatric renal transplantation. The importance of early interventions in CKD patients to improve their growth in the pre- and post-transplant period is highlighted.

Key words: renal transplantation, chronic renal failure, short stature, children, and growth.

1. Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es una condición que resulta del deterioro progresivo e irreversible de la función renal. Es considerado un problema de salud pública, que afecta entre el 5 al 10% de la población mundial, y en pediatría, la prevalencia reportada en América latina es de 2,8 a 15,8 casos nuevos por millón de habitantes menores de 15 años. Los niños con ERC presentan con frecuencia talla baja (TB) resultando en una talla adulta final baja[1-3]. A su vez, la TB genera un impacto psicosocial negativo, deterioro en la calidad de vida, aumento de la morbilidad y la proporción de ingresos hospitalarios[2].

La etiología del déficit de crecimiento es multifactorial. Entre los factores involucrados con su fisiopatología se encuentran: alteraciones metabólicas, trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio acido-base, infecciones, resistencia a factores de crecimiento y bajo aporte calórico[1].

El trasplante renal constituye una alternativa de manejo de la ERC que permite corregir las alteraciones metabólicas, optimizar el crecimiento y mejorar calidad de vida de los niños afectados. A pesar de esto, rara vez un trasplante exitoso se acompaña de una recuperación total de la talla, siendo la TB un problema que afecta aproximadamente el 50% de los pacientes que alcanzan la edad adulta según datos del *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS) para el año 2010[1]. Las principales variables relacionadas con el crecimiento pos-trasplante son la edad del receptor, el déficit de talla al momento del trasplante, la función del injerto y la administración de esteroides[3-10].

Actualmente se desconoce la prevalencia local y el impacto de la TB en la población pediátrica local con trasplante renal. Por este motivo, se llevó a cabo un estudio descriptivo que permite establecer la frecuencia de TB, las características de crecimiento y los factores relacionados con este último en un grupo de pacientes llevados a trasplante renal entre Enero 2008 a Marzo 2014 en la Fundación Cardioinfantil (FCI) de Bogotá.

2. Planteamiento del problema

De acuerdo a datos del NAPRTCS, el 36,9% de los niños con ERC presentan TB, el 40-64% de quienes inician diálisis tiene una talla -1.8 DS y hay una disminución aproximada de -0.4 DS para talla por año en diálisis. De esta forma, el 60-64% de los niños tienen una talla -2 DS al momento del trasplante. Las alteraciones en el crecimiento se asocian con un aumento en la morbilidad, deterioro de la calidad de vida y problemas psicosociales[2-6].

Aunque un trasplante exitoso conlleva a mejoría en el crecimiento, en especial en niños más pequeños, el crecimiento compensatorio generalmente es insuficiente y no logra compensar el déficit de talla previo. Además de los factores que afectan el crecimiento en ERC (edad de inicio de ERC, ERC congénita o adquirida, baja ingesta calórica, osteodistrofia renal, trastornos electrolíticos y ácido base, uremia), el uso de glucocorticoides de mantenimiento, la disfunción del injerto y un sub-óptimo estirón puberal, son variables relacionadas con la persistencia de déficit de crecimiento en el periodo post-trasplante [1].

El crecimiento en niños con ERC y trasplante renal, constituye un reflejo de la efectividad de las medidas preventivas y terapéuticas instauradas en la población afectada. Sin embargo, los datos de frecuencia de TB en el periodo pos-trasplante así como las variables que influyen en el mismo, se han obtenido de estudios derivados de registros internacionales en los que los datos de los centros colombianos no están involucrados. Así mismo, a la fecha no existen descripciones locales que permitan conocer la prevalencia del TB en la población pediátrica con trasplante renal y mucho menos los factores que influyen

en el mismo.

Debido al impacto biopsicosocial que tiene la TB en pediatría, a la falta de estudios locales y a que este es un indicador de la efectividad de las medidas preventivas y terapéuticas instauradas en niños con ERC y trasplante renal, es necesario realizar estudios que permitan describir dicho problema en la población pediátrica local con trasplante renal.

3. Pregunta de investigación

¿Cómo es la velocidad de crecimiento y la frecuencia de talla baja en una cohorte de niños llevados a trasplante renal entre Enero de 2008 y Marzo de 2014 en la Fundación Cardioinfantil?

4. Justificación

Debido al impacto biopsicosocial que tiene la TB en pediatría, a la falta de estudios locales y a que este es un indicador de la efectividad de las medidas preventivas y terapéuticas instauradas en niños con ERC y trasplante renal, es necesario realizar descripciones que permitan caracterizar dicho problema en la población pediátrica local con trasplante renal.

La Fundación Cardioinfantil, es uno de los principales centros de remisión de niños con patología renal en el país. En el año 2014 realizó el mayor número de trasplantes renales en menores de 18 años (20,6%) en Bogotá, Colombia; actualmente carece de datos relacionados con la prevalencia de TB y del crecimiento compensatorio en el periodo pos-trasplante, por lo que se llevó a cabo un estudio que permita caracterizar este problema.

Los resultados del estudio permitirán planificar e implementar intervenciones orientadas a mejorar los factores modificables que influyen en el crecimiento de los niños llevados a trasplante renal, logrando a futuro disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de esta población generando una gran impacto económico, social y emocional en la sociedad. Así mismo este estudio aportará estadísticas locales que serán la base para el diseño de futuros estudios en este campo a nivel institucional y en el país.

5. Marco Teórico y Estado del arte

5.1. Generalidades

La enfermedad renal crónica (ERC) resulta del deterioro progresivo e irreversible de la función renal, que genera a nivel del riñón incapacidad para remover los productos de desecho y alteraciones en el equilibrio acido-base e hidroelectrolítico[2]. Los niños que padecen ERC presentan con frecuencia TB resultando en una talla media final adulta baja siendo en los varones hasta -2 DS y -1 DS en mujeres. La etiología es multifactorial; entre los factores que contribuyen se encuentran: alteraciones metabólicas, trastornos hidroelectrolítico, del equilibrio acido-base, hematológicos, infecciones, resistencia a factores de crecimiento y bajo aporte calórico[1].

El pronóstico a largo plazo en los niños con ERC ha mejorado considerablemente debido a los diferentes avances en el tratamiento, diálisis, trasplante, y apoyo nutricional.

El trasplante renal es una de las mejores estrategias para corregir las alteraciones metabólicas, la uremia y trastornos endocrinos que se presentan con la ERC. Entre las metas del trasplante renal está el mejorar la calidad de vida, incluyendo la optimización del crecimiento pos-trasplante. A pesar de esto la TB, continua siendo un problema en alrededor del 50% de los pacientes que alcanzan la edad adulta. Entre los factores que se conoce determinan el crecimiento pos-trasplante están la edad del receptor, TB al momento del trasplante, función del injerto y administración de esteroides. A corto plazo el crecimiento pos-trasplante es adecuado, pero a largo plazo no ha sido suficiente, de acuerdo

a los estándares de la población general o al target genético. Se han desarrollado múltiples avances a nivel de trasplante renal, sin embargo continúa siendo un reto el lograr la talla final adulta en los pacientes trasplantados, siendo un problema importante en relación a la calidad de vida y a nivel psicológico[1,7-11].

5.2. Enfermedad Renal Crónica

La ERC se define de acuerdo a las guías internacionales (National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative NKF-K/DOQI) como la presencia de daño renal con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG: < 60mL/min/1.73 m^2) por un periodo de 3 meses o más, y/o presencia de 1 o varios marcadores de daño renal durante un período mayor a 3 meses, que equivale a una pérdida de masa renal mayor al 50%[12].

Tabla 1. *Categorías y descripción de severidad enfermedad renal crónica.* Tomada de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease[12].

Estadio ERC	Descripción	TFG ml/min/1.73m2
G1	Normal o alta	90
G2	Disminución leve	60-89
G3a	Disminución leve a moderada	45-59
G3b	Disminución moderada a severa	30-44

G4	Disminución severa	15-29
G5	Falla renal	<15

De acuerdo a esto, la ERC se clasificara en cinco estadios que tienen en cuenta tanto la TFG, como la albuminuria, está ultima además tendrá un valor pronostico (Tabla 1-2). Esta clasificación indica la severidad de la ERC donde los estadios más altos representan un mayor compromiso renal. Los estadios 1-3 constituyen una reducción de normal a moderada de la función renal, en ocasiones con o sin síntomas, y los estadios 3-5, se asocian a complicaciones más severas, que se correlacionan con el deterioro severo de la función renal[12,13].

Tabla 2 *Descripción y rango de albuminuria*. Tomada de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [12].

Estadio albuminuria	**Descripción**	**mg/g** **mg/mmol**
A1	Normal	< 30mg/g <3mg/mmol
A2	Incremento moderado	30-300mg/g 3-30mg/mmol
A3	Incremento severo	>300mg/g >30mg/mmol

Prevalencia de enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) en el niño es un problema de salud pública mundial, afectando 5%-10% de la población mundial con una incidencia y prevalencia que va en ascenso. Se ha identificado que la prevalencia de la enfermedad varía según la situación socioeconómica y distribución geográfica de la población, estimándose que la incidencia de ERC en Norteamérica es de 11 casos por millón, en Europa de 9,7 por millón y en América Latina de 2,8 a 15,8 casos nuevos por millón de habitantes menores de 15 años[14-16].

La ERC puede progresar a enfermedad renal terminal, desorden devastador con morbimortalidad cardiovascular importante, asociado a problemas específicos en la edad pediátrica como alteraciones en el crecimiento, psicosociales y en la calidad de vida[16].

Los desórdenes congénitos del tracto urinario y riñón (48%) y las nefropatías hereditarias (10%) son responsables de aproximadamente de dos tercios de todos los casos de ERC en países en desarrollo, mientras que las causas adquiridas predominan en los países en desarrollo. Las causas van a variar de acuerdo a la edad y raza, siendo las anomalías de tracto urinario y riñón más frecuentes en infantes y las glomerulonefritis en niños mayores de 12 años; así mismo la glomeruloesclerosis focal y segmentaria es tres veces más frecuentes en niños afroamericanos que en caucásicos (19 vs 6%)[16].

En cuanto a la progresión de ERC, esta es variable y depende de la enfermedad de base, la severidad de la injuria inicial, y la presencia de factores de riesgo adicionales. Según NAPRTCS más de 4.000 niños con ERC estadio 2-4 progresan a enfermedad renal terminal (ERT), de ellos 17% en el primer año y 39% a los 3 años, siendo esta progresión inversamente proporcional a la TFG de base.

Se han identificado factores no modificables y modificables que intervienen en la progresión de la ERC. Entre los factores no modificables están: la predisposición genética y alteración en la masa de nefronas. Y los modificables son: la HTA (hipertensión arterial) presente en un 50% de los niños con ERC, la proteinuria, obesidad, acidosis metabólica, anemia, y el metabolismo calcio-fosforo (hiperfosfatemia-hipocalcemia)[4,16,17].

5.3. Enfermedad renal y alteraciones en el crecimiento

La ERC afecta el crecimiento de diferente forma durante la infancia temprana, edad escolar y pubertad; durante los primero dos años de vida el crecimiento va a estar determinado por factores nutricionales, y posteriormente por el eje hormonal que regula el crecimiento.

Las alteraciones en el crecimiento longitudinal son frecuentes en la ERC, afectando aproximadamente al 35% de la población pediátrica y comprometiendo la talla final adulta. Al momento del trasplante una proporción significativa de niños presenta talla baja severa. La patogénesis de la TB en la ERC es compleja, resultado de la combinación de múltiples factores como: inadecuada nutrición, alteraciones en el equilibrio acido-base (acidosis metabólica) que afectan la regulación de la hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) que contribuyen adicionalmente a la resistencia a la acción de la GH [18-22].

El trasplante renal restaura las condiciones para el crecimiento normal, sin embargo el uso de esteroides interfiere con el eje GH/IGF1 y tiene efecto directo a nivel de la placa de

crecimiento, así mismo el tipo de donante (vivo, cadavérico), y la TB previo al trasplante influyen en la tasa de crecimiento posterior al trasplante.

A pesar de los múltiples avances en trasplante renal, la alteración el crecimiento continúa siendo una de las preocupaciones en el niño con ERC. Por lo cual se han utilizado diferentes modalidades de tratamiento para mejorar el crecimiento, entre estas se encuentra el uso de hormona de crecimiento iniciándola en etapas tempranas de la enfermedad mejorando la talla final. De esta misma manera el uso en días alternos de esteroide se ha empleado para disminuir los efectos deletéreos en el crecimiento[18-22].

Una vez el paciente se ha trasplantado, la recuperación de la talla solo se observa en aproximadamente la mitad de los pacientes. Entre los factores más importantes que se encuentran relacionados como predictores de la talla final son la edad al momento del trasplante, y el Z score previo[23,24].

5.3.1. Fisiología del crecimiento

El crecimiento linear ocurre a través del modelado de hueso nuevo por acreción esquelética y del crecimiento longitudinal en la placa de crecimiento. En este proceso los condrocitos juegan un papel importante, así como la GH. Un tercio del crecimiento total ocurre durante los primeros dos años de vida y su desarrollo estará determinado fundamentalmente de los factores nutricionales. De los 3 años hasta la pre pubertad el aumento de talla será constante entre 5 a 7cm/año y se relacionará con la acción de la GH y hormona tiroidea. Durante la adolescencia se presenta el estirón puberal, gracias a la acción de las hormonas

sexuales (estrógeno, testosterona) y GH. En este proceso de crecimiento y desarrollo, el cartílago epifisiario pasa por un proceso de maduración progresiva, el cual termina una vez que no hay cartílago epifisiario adicional para mantener el crecimiento de los huesos largos, produciéndose la fusión ósea, terminando así el proceso de crecimiento lineal[22,25].

La GH también llamada somatotropina es un aminoácido con efectos anabólicos en múltiples tejidos: el crecimiento corporal, síntesis de proteínas, regulación del metabolismo de lípidos y carbohidratos entre otras funciones. Es la GH la que regula el crecimiento posnatal; su liberación pulsátil por las células de la glándula pituitaria anterior es estimulada por la hormona liberadora GH y otros factores. Esta hormona requiere de sustancias hepáticas intermediarias para ejercer sus efectos: somatomedina (IGI1). La IGF-1 es transportada en el plasma unida a 6 proteínas diferentes que son las proteínas de unión –IFG (IGFBP) que la protegen de ser metabolizadas de forma rápida, siendo la IGF-BP3 la más abundante, en condiciones normales[22,25].

5.3.2. Crecimiento en le enfermedad renal crónica antes del trasplante

En la ERC se presenta un retraso en el crecimiento, evidenciándose una disminución del Z talla para la edad a medida que progresa la insuficiencia renal crónica, lo que con lleva a no alcanzar la talla final adulta. De acuerdo a datos del NAPRTCS, 36.9% de los niños con ERC, presenta un déficit de crecimiento longitudinal, el cual se correlaciona con el grado de deterioro de la función renal, presentado una talla en promedio de -1.8 DS (desviaciones estándar). Entre el 40-64% de los niños que inician diálisis tiene una talla por debajo del percentil 3 y durante el periodo de tiempo de diálisis presentan una disminución de las DE

en talla de -0.4 DS/año. Como resultado el 60-64% de los niños llegan al trasplante con talla -2.5 DE.

Las alteraciones en el crecimiento lineal se han asociado a un aumento en la morbimortalidad, deterioro de la calidad de vida y problemas psicosociales, aumentando frecuencia de hospitalizaciones y riesgo de muerte[2-6].

Las causas de crecimiento inadecuado son multifactoriales, entre las que están el déficit nutricional, acidosis metabólica, trastornos hidroelectrolíticos, anemia, alteraciones del metabolismo mineral óseo, la edad de inicio de la ERC (menor 2 años), tratamiento esteroideo crónico y alteraciones en el eje GH/IGF1[2,6].

El deterioro temprano de la función renal conlleva a un déficit de talla importante, siendo este no recuperable. Si la alteración se presenta a una edad mayor, la velocidad de crecimiento puede llegar a ser normal con TFG (tasa de filtración glomerular) superiores de 30ml/min/1.73 m^2, sin embargo no existe fenómeno de crecimiento compensatorio. En los paciente con ERC cuando llegan a la pubertad por lo general presentan un retraso de dos años y disminución de la velocidad de crecimiento, dando como resultado una talla baja final[1,6,26].

El déficit nutricional es un determinante importante en el crecimiento inadecuado en todas las edades, siendo de vital importancia en los menores de 3 años. Estos bajos aportes calóricos pueden ser por efectos de la uremia que causa en los niños anorexia, episodios de emesis e hiporexia. Adicionalmente los pacientes en diálisis peritoneal perderán proteínas

originadas por la técnica del procedimiento[1,6,26].

La GH en la ERC se puede encontrar en valores normales o elevados, observándose en los pacientes con insuficiencia renal una resistencia a la acción de la GH y no un déficit de la misma. En condiciones normales la GH ejerce su acción a través del IGF-1 y esta es transportada en el plasma como se mencionó anteriormente por IGFBP. Estas proteínas en la ERC se encuentran aumentadas, debido a la disminución en su aclaramiento, lo cual permite una disminución en la actividad de la IGF1. Así mismo la expresión de los receptores de GH están disminuidos.

De acuerdo a lo anterior la resistencia de GH en la ERC se explica por los siguientes mecanismos: disminución de la densidad de los receptores de GH en los órganos blancos, reducción de los niveles de IGF-1 libre(mediador parcial de la acción de la hormona sobre los condrocitos) esto secundario a un aumento de las IGFBP [1,6,26].Adicionalmente se han identificado defectos en el posreceptor JAK-STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling), que generan una reducción de la transcripción del IGF-1 y un aumento en la producción de la proteína SOCS (disminuye activación de vías de señalización intracelular). La liberación de endotoxinas inducen un estado catabólico, con altercación de la señalización STAT5b y producción IGF-1, que contribuye a la resistencia a la GH [27,28].

5.3.3. Estrategias para mejorar el déficit de crecimiento en la ERC

La asociación de enfermedad renal y talla baja fue reportada por primera vez en 1897,

desde entonces se han implementado y realizado diversos estudios para mejorar el déficit de crecimiento en la ERC[28].A pesar de los diferentes esfuerzos optimizando la nutrición, terapia dialítica, y el inicio de terapia con GH, el número de adultos con talla baja y ERC se estima en un 30-60%[28]. Por lo tanto se deben continuar reforzando las estrategias pre trasplante, con el fin de mejorar el crecimiento y lograr mejores metas de crecimiento pre y pos trasplante.

Dentro de las estrategias para mejorar el crecimiento se encuentra la GH recombinante (rhGH) que en la última década ha logrado modificar el crecimiento, promoviendo el crecimiento compensatorio y así mismo la talla esperada genética. Desde el año 1994 la Administración de Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration - FDA) ha aprobado el uso del tratamiento con GH en esta patología, siendo una terapia eficaz que logra aumentar los niveles de IGF-1 libre circulantes y disminuyendo IGFBP-1. De acuerdo a las guías K-DOQUI, previo al inicio de GH se deben corregir los déficits nutricionales y alteraciones metabólicas, y se considerara iniciar en los pacientes con -1.88 DS (percentil 3) o velocidad de crecimiento <-2 DS y función renal estable. La dosis de rhGh es de 0,05 mg/kg/día o 0,35 mg/kg/sem, equivalente a 28-30 IU/m2/ sem, por administración subcutánea. El mayor efecto sobre la velocidad de crecimiento se logra al primer año de terapia, el cual va disminuyendo posteriormente[29].

La administración de GH antes del trasplante puede ser efectivo en mantener y lograr un mejor crecimiento antes de la diálisis y el trasplante. Al contrario a lo expuesto anteriormente, Jung et al.[8] no encontraron respuesta importante a la terapia GH en los 12 pacientes que la recibieron pre trasplante, entre los factores que se relacionaron a este

desenlace fue el corto tiempo de duración de la terapia menor a 1 año. De acuerdo a esto, los factores que intervendrán en la respuesta a la terapia con GH están: grado del déficit de crecimiento al inicio, retraso de la edad ósea, la duración de la terapia, el tiempo empleado en el tratamiento conservador / diálisis, retraso puberal severa, el género y la edad al inicio del tratamiento.

5.4. Crecimiento en la enfermedad renal crónica después del trasplante

A pesar del progreso que se ha tenido en los últimos años para el tratamiento de los niños con ERC y el incremento de trasplantes renales, con el fin de mejorar calidad de vida e intentando optimizar el crecimiento, sigue siendo preocupante la TB y el pobre crecimiento compensatorio pos-trasplante no logrando compensar el déficit de talla adquirido previo al trasplante renal. La TB post-trasplante es multifactorial y está asociado alteraciones médicas y psicosociales, por lo cual el lograr una talla final adecuada continua siendo un reto[4].

El crecimiento pos-trasplante va a estar influenciado por diversos factores: TB previo al trasplante, función del injerto, exposición a corticoides y edad al momento del trasplante[4]. A continuación se describen los factores y estudios relacionados.

5.4.1. Edad al momento del trasplante

De acuerdo al reporte de NAPRTCS 2006 los niños entre 0-1 y 2-5 años presentan un incremento en la talla en los primeros 3 a 4 años pos-trasplante, logrando mejorar de -2.26

DS a 0.5 DS. Sin embargo, los niños entre los 6 a 12 años y adolescentes exhiben una mejoría limitada, no crecimiento o un descenso DS pos-trasplante[4].

Maxwell et al.[30]contrario al reporte de NAPRTCS, demostró incremento en la talla en pacientes en edad puberal, inclusive 5 años pos–trasplante al iniciar dosis bajas de esteroides de forma temprana en días alternos. Atribuyendo que el crecimiento puberal después del trasplante va a estar influenciado de manera negativa por la dosis de esteroide, el cual afecta el pico de velocidad de crecimiento durante la pubertad. Por el contrario, Klare et al.[31] encontró crecimiento inadecuado en pacientes púberes inclusive con la suspensión de esteroides 4-6 meses después del trasplante, a pesar de adecuada función del injerto sugiriendo que la exposición de esteroides, incluso a corto plazo, puede dar a lugar una TB permanente.

Nissel et al.[32]concuerda con lo reportado en NAPRTCS 2006, donde observó una velocidad de crecimiento mayor en los niños que fueron trasplantados antes de la pubertad con un incremento de 4,9-8cm por año, lo cual resulto en un incremento de 0,6 DS dentro de los dos años pos-trasplante. Sin embargo la ganancia en la talla final estaba reducida en una tercera parte al igual que la ganancia de talla en la edad puberal, consecuencia de la TB preexistente. Lo anterior se puede explicar, porque aquellos niños que son trasplantados antes de presentar el estirón puberal, lo van a poder experimentar pos-trasplante en comparación con aquellos que ya se encuentran en la pubertad, y presentan un descenso esperado en la velocidad de crecimiento.

5.4.2. Género y crecimiento pos-trasplante

Fine et al.[35] evidenció que el género no tiene impacto en el crecimiento después del trasplante, demostrando que la puntuación Z para talla en niños y niñas es similar, lo cual fue confirmado mediante el análisis de medidas repetidas.

5.4.3. Función del injerto

La disminución de la función del injerto ejerce efectos negativos sobre el crecimiento y han sido documentado por diferentes estudios. Guest et al.[33] reportó que los niños pre púberes con creatinina por encima de 120umol/L, no presentaron crecimiento durante el primer año pos-trasplante y aquellos con creatinina mayor a 130umol/l presentaban valores negativos de DS. Así mismo Nissel et al.[32] demostraron que la TFG se correlaciona de manera positiva con el re-atrapaje pos-trasplante en edad prepuberal y puberal. Fine et al.[34] documentaron que la TFG después de 30 días del trasplante es predictivo a largo plazo para el crecimiento pos-trasplante. Un aumento o disminución de la TFG en 10ml/min por $1.73m^2$, resulta en un aumento o disminución de la talla en 0.015 DS.

5.4.4. Talla al momento del trasplante

El déficit de talla durante el periodo pre trasplante va a estar determinado por los siguientes factores: inicio temprano de la ERC, enfermedad renal congénita, alteración del equilibrio acido-base, hidroelectrolítica, déficit nutricionales, hiperparatiroidismo secundario, trastornos en eje GH/IGF-1 y uso de corticoides previo al trasplante. Jung et al.[8] demostró

que la talla de base y la edad al momento del trasplante se correlaciona de manera negativa, siendo los niños más altos al momento del trasplante los que logran mejor talla final. Manifestando la importancia de realizar intervenciones tempranas que mejoren el crecimiento pre trasplante.

El crecimiento pre trasplante puede optimizarse al mejorar el soporte nutricional y con la administración de hormona de crecimiento cuando este indicado. Estas intervenciones han generado resultados positivos en el crecimiento pre trasplante documentados por NAPRTCS pasando de -2.43 DS en 1987 a -1.23 en el 2009 [9].

5.4.5. Tipo de donante

Fine et al.[35] han identificado al igual que otros estudios que el tipo de donante vivo tiene un impacto en el crecimiento pos-trasplante. Los receptores de injerto de donante vivo presentan menor déficit de crecimiento en comparación con los receptores de donante cadavérico, diferencia que persiste con el tiempo de trasplante y beneficia así mismo el alcanzar la talla adulta final.

5.4.6. Uso de esteroides

Después del trasplante renal, el uso de esteroides se considera un factor importante que afecta el patrón de crecimiento normal. Los esteroides incrementan y estimulan la secreción hipotalámica de la somatostatina, la cual genera un efecto inhibitorio en la secreción de la GH. Así mismo ejercen un efecto negativo en la proliferación de los condrocitos en la placa

de crecimiento de la epífisis de los huesos largos y disminuye la producción de matriz e IGF-1[35].

Los esteroides han sido considerados un pilar importante en los protocolos de inmunosupresión durante el pos-trasplante, sin embargo con la introducción del tacrolimus, micofenolato entre otros ha permitido el descenso y suspensión de manera temprana, generando un crecimiento favorable como lo demostraron Grenda et al.[36] y Delucchi et al.[37]. A pesar de estos datos favorables, han surgido informes contradictorios acerca de la suspensión de esteroides y el aumento en la incidencia de rechazo agudo[38]. Sin embargo Webb et al.[38] en un estudio multicéntrico evaluaron el retiro temprano de esteroides y su impacto en el crecimiento pos-trasplante, encontrando a los 6 meses de seguimiento una mejoría en las DS de la talla, disminución de alteraciones en el perfil lipídico y de hiperglicemia, hallazgos que concuerdan con los documentados previamente por Höcker et al.[39,40].

5.4.7. Administración Hormona de crecimiento

Teniendo en cuenta la importancia de un crecimiento y desarrollo adecuado y la relación existente entre la baja talla y el aumento de morbimortalidad en estos niños; desde hace unos años diversos investigadores iniciaron el uso de terapia con GH en aquellos niños con déficit en el crecimiento. A partir de entonces la utilización de la GH ha resultado siendo una herramienta útil para el manejo de los niños con trasplante renal que no han alcanzado la talla esperada para su edad[41,42]. Diversos estudios han demostrado los efectos positivos de la administración de Hormona de crecimiento recombinante(rhGH), en la velocidad de

crecimiento, talla final y en la autopercepción de los niños con trasplante renal[41-47]. Gil et al.[48] demostró que la talla final de pacientes con trasplante renal tratados con GH fue significativamente mayor que la alcanzada por los controles sin tratamiento (-1,88 +/- 1,14 vs. -3,48 +/-1,19 DS) respectivamente. Resultados que son similares a los de Fine et al.[42] el cual evidencio respuesta al tratamiento con GH en un grupo de pacientes con solo 12 meses de manejo.

A pesar de los diferentes reportes de tratamiento exitoso con GH, han habido reportes de efectos adversos con el uso de rhGH, sin embargo no han sido considerados estadísticamente significativos. Algunos de los efectos adversos que han sido descritos en la literatura son: hiperglicemia, hipertensión intracraneana, papiledema, aumento del riesgo de enfermedad linfoproliferativa, osteonecrosis e incremento en la tasa de rechazo agudo del injerto. Con respecto al rechazo agudo, dos estudios encontraron que si había antecedente de rechazos previos al inicio de rhGH, estos pacientes podrían presentar subsecuentes rechazos una vez iniciada la terapia[44,49-51].

Las características que debe tener el paciente trasplantado para el inicio de GH son: pobre velocidad de crecimiento < 2 DS para la talla, con potencial de crecimiento, edad mayor de 3 años, edad ósea < 12 años, TFG >50ml/min/1,73 m^2 y tiempo pos-trasplante 1 año[34].

Para lograr un adecuado crecimiento pos-trasplante se requieren que se tomen medidas previo al trasplante optimizando el manejo de los diferentes trastornos que impiden el adecuado crecimiento y así mismo el inicio temprano de GH en aquellos en los que este indicado. La primera línea de manejo una vez el paciente es trasplantado está en el inicio de

ahorradores de esteroides/ y retiro temprano de esteroides y posteriormente si las medidas iniciales fallan y está indicado, iniciar rhGH[10,34].

6. Objetivos

6.1. Objetivo General

Describir la velocidad de crecimiento y frecuencia de talla baja en una cohorte de niños pos-trasplante renal en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, desde enero de 2008 hasta marzo de 2014.

6.2. Objetivos Específicos

1. Describir las características sociodemográficas de la población estudio.
2. Describir las variables clínicas y auxológicas de la población estudiada teniendo en cuenta la etapa pre-trasplante y post-trasplante.
3. Comparar la frecuencia de talla normal, talla baja y talla baja severa al momento del trasplante de acuerdo a las variables demográficas y clínicas.
4. Identificar las diferencias del cambio anual de DS para talla y velocidad de crecimiento en el periodo pos-trasplante de acuerdo a las variables clínicas y auxológicas en el subgrupo de pacientes que se trasplantaron antes de los 8 años.
5. Identificar las diferencias del cambio anual promedio de DS para talla en el periodo pos-trasplante de acuerdo a las variables socio-demográficas, auxológicas, características del trasplante y tratamiento inmunosupresor.
6. Determinar la talla adulta final del subgrupo de pacientes que la alcanzaron y la frecuencia de talla baja y talla baja severa al final del seguimiento de los pacientes que alcanzaron su talla adulta final.

7. Comparar la velocidad de crecimiento y cambio anual de DS entre los niños que recibieron y no recibieron hormona de crecimiento en el periodo pre-trasplante y pos-trasplante.

7. Metodología

7.1. Tipo y diseño general de estudio

Se realizó un estudio observacional de corte transversal en una cohorte de pacientes menores de 18 años llevados a trasplante renal en FCI. Se incluyeron todos los pacientes a quienes se les realizó trasplante renal en la institución en el periodo entre enero del 2008 y marzo del 2014, a quienes por protocolo contaron con seguimientos periódicos, inicialmente mensuales durante el primer año, y de acuerdo a evolución clínica, los controles se realizaron cada dos meses o tres meses. Se tomaron los datos de la talla de forma anual, al igual que el resto de variables.

7.2. Población y muestreo

7.2.1 Universo

Pacientes menores de 18 años con enfermedad renal crónica a quienes se les realizó trasplante renal en la Fundación Cardioinfantil.

7.2.2 Población accesible

Pacientes menores de 18 años a quienes se les realizo trasplante renal en la Fundación Cardioinfantil, y continuaron controles en la institución

7.2.3 Población en estudio

Pacientes menores de 18 años a quienes se les realizo trasplante renal en la Fundación Cardioinfantil, y continuaron controles en la institución que cumplieron criterios de elegibilidad

7.2.4 Cálculo de la muestra:

No se realizó cálculo de tamaño de la muestra. Desde Enero 2008 hasta Marzo 2014 se trasplantaron 51 pacientes en la FCI. De los 51 pacientes trasplantados, 4 fallecieron antes de cumplir un periodo de seguimiento de 2 años y 6 pacientes no tenían datos completos en historia clínica. La población estudiada estuvo compuesta de 42 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, siendo un 62% de sexo masculino y 38 % femenino.

7.2.5 Tipo de muestreo:

Consecutivo por conveniencia

7.3. Criterios de elegibilidad

7.3.1 Criterios inclusión

Pacientes menores de 18 años trasplantados renales en FCI entre Enero del 2008 a Marzo del 2014 y que cuentan con un periodo de seguimiento institucional de al menos 2 años.

7.3.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes con anomalías esqueléticas (osteodistrofia renal)

2. Síndromes que impliquen alteraciones musculo-esqueléticas y otras patologías que generen talla baja (endocrinológicas: Déficit de hormona de crecimiento, las genéticas, etc.)

3. Pacientes trasplantados renales que se encuentran en seguimiento y manejo en el FCI pero que fueron trasplantados en otra institución.

4. Pacientes trasplantados renales en FCI que no se encuentran en seguimiento y manejo en esta institución.

7.4. *Técnicas y procedimientos para recolectar la información*

Se realizó una revisión de las historias clínicas en medio físico o electrónico de cada uno de los pacientes incluidos y posteriormente se diligenció un formato de recolección de datos previamente diseñado en Excel V2010® el cual contempla las características de interés de la población en estudiada.

7.4.1 Procesamiento de la Información

Los datos fueron digitados en una base de datos diseñada en Excel versión 2010®, de la cual se extrajo una submuestra que fue superpuesta con la base de datos original, con el objetivo de identificar de manera aleatoria posibles errores de digitación.

7.4.2 Manejo de los Datos

Se construyó una base de datos para la información clínica y de laboratorio. Se garantizó la confidencialidad de la información. Todos los miembros del equipo de trabajo mantuvieron en reserva los datos personales de los pacientes que fueron manejados mediante códigos.

7.5 Definición de variable **Tabla 3.** Definición de variables

Variables sociodemográficas				
Variable	**Clasificación de la variable (naturaleza)**	**Definición Teórica**	**Definición operacional**	**Escala de medición**
Sexo	Cualitativa	Características fenotípicas que diferencian un hombre de una mujer	1= Femenino 2 = Masculino	Nominal
Variables Clinicas Pretrasplante				
Edad de diagnóstico ERC	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnostico de ERC	Meses transcurridos desde el diagnostico ERC hasta el diagnostico	Continua
Etiología General de la ERC	Cualitativa	Patología que generó la ERC.	1= Uropatía 2=Glomerulopatía 3= Tubulopatía 4=Desconocida	Nominal
Etiología específica de la ERC	Cualitativa	Diagnóstico especifico de que generó la ERC.	1= RVU 2= Glomérulo esclerosis focal y segmentaria 3=Síndrome de Fanconi 4=Riñón	Nominal

			Poliquístico 5=Hidronefrosis 6= Uropatía obstructiva 7= Síndrome de Lowe 8=Nefritis tubulointersticial 9= Hipoplasia 10=Nefropatía por IgA 11=Síndrome hemolítico urémico 12= Glomerulonefritis no especificada. 13= Idiopática 14=Glomeruloesclerosis mesangial difusa 15=Glomerulonefritis paucinmune 16=Nefronoptosis	
Diálisis	Cualitativa	Requerimiento de diálisis peritoneal o hemodiálisis antes del trasplante renal	1= Si 2= No	Nominal
Tipo de diálisis	Cualitativa	Tipo de diálisis empleada	1= Hemodiálisis 2= Diálisis peritoneal 3= Ambas	Nominal
Duración de diálisis	Cuantitativa	Tiempo de Duración de la terapia dialítica previo a la realización del trasplante	Tiempo en meses de terapia dialitica previo a trasplante renal	Continua
Terapia con rGH pre-trasplante	Cualitativa	Tratamiento con rGH en el periodo anterior al trasplante durante por lo menos de 6 meses- 1 año.	1=Si 2=No	Nominal
Uso de esteroides pre-trasplante	Cualitativa	Manejo con glucocorticoides previo al trasplante por lo menos 1 año.	1=Si 2=No 3=No recuerda	Nominal
Variables Auxológicas Pre-trasplante				
Talla media parental	Cuantitativa	Promedio de la talla de los padres más 6,5 cm si es hombre y menos 6,5 cm si es mujer.	Centímetros	Razón
DS de talla pre-trasplante	Cualitativa	Valor del puntaje Z en el que se encuentra ubicado el	1=0 a 1DS (Normal) 2=<-1 a <-2 DS(Riesgo	Continua

		paciente de acuerdo a su sexo y edad.	de talla baja para la edad) 3= <-2-<-3 DS(Talla baja para la edad) 4= > -3 DS(Talla baja severa para la edad)	
Talla baja Pre-trasplante	Cualitativa	1.Talla inferior a –2 DS para edad y sexo en relación a la media de la población de referencia.	1= Si 2= No	Nominal
Talla baja Severa Pre-trasplante	Cualitativa	1.Talla inferior a –3 DS para edad y sexo en relación a la media de la población de referencia.	1= Si 2= No	Nominal
Talla Normal Pretrasplante	Cualitativa	1. Talla entre 0 a 1 DS para edad y sexo en relación a la media de la población de referencia.	1= Si 2= No	Nominal
Estado nutricional Pre-trasplante	Cualitativa	Estado nutricional antes del trasplante: es el resultado de la relación entre la ingesta de energía de nutrientes y el gasto dado por los requerimientos nutricionales para la edad, sexo, estado fisiológico y actividad física. Se determinará teniendo en cuenta peso para la talla en el periodo pretrasplante en menores de 5 años y para mayores de 5 años se tendrá en cuenta índice de masa corporal, teniendo en cuenta guías de OMS 2006. - Normal: Peso para la talla > a 1 DS y < a 1 DS - Riesgo de bajo peso para la talla <-1 a > -2 DS - Bajo peso para la talla >-2 DS(Desnutrición aguda) - Desnutrición aguda severa: Muy bajo	1= Bajo peso para la talla /Delgadez/Desnutrición aguda 2= Riesgo de bajo peso para la talla/ Riesgo de delgadez 3 = Sobrepeso 4= Obesidad 5= Normal 6= Desnutrición aguda severa	Ordinal

		peso para la talla por debajo de -3 DS - Sobrepeso :>1-<-2 DS - Obesidad :>2 DS - IMC: - <-2:Delgadez - ≥-2 a<-1 DS: riesgo de delgadez - ≥-1 a≤ 1: Adecuado para la edad - >1 a ≤ 2: Sobrepeso - >2: Obesidad		
Edad Menarquia	Cualitativa	Edad de inicio de la menarquia.	12-15=1 15-17=2	Ordinal
Menarquia pre-trasplante	Cualitativa	Primer periodo menstrual que experimenta el sexo femenino y marca el inicio de la pubertad. Se evaluará si se presenta en el periodo pre-trasplante indicando inicio de pubertad en las mujeres previo al trasplante.	1=Si 2=No	Nominal
Variables Clinicas Postrasplante				
Edad al momento del trasplante	Cualitativa	Duración en tiempo de hasta el momento del trasplante.	Tiempo nacimiento en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del trasplante	Continua
Menarquia pos-trasplante	Cualitativa	Primer periodo menstrual que experimenta el sexo femenino y marca el inicio de la pubertad. Se evaluará si se presenta en el periodo pos-trasplante indicando inicio de pubertad en las mujeres posterior al trasplante.	1=Si 2=No	Nominal
Tipo de donante	Cualitativa	Tipo de donante	1= Vivo 2= Cadavérico	Nominal
Trasplante preventivo	Cualitativa	Trasplante renal realizado en el periodo pre-diálisis	1=Si 2=No	Nominal
Rechazo del injerto	Cualitativa	Respuesta inmunológica que produce disfunción aguda o crónica del injerto corroborada por	1=Si 2=No	Nominal

		biopsia		
Número de rechazos del injerto	Cualitativa	Número de rechazos del injerto durante seguimiento.	1=1 2=2 3=3 >4 =4	Discreta
TFG al año pos-trasplante	Cualitativa	TFG en ml/min por 1.73 presentada por el receptor del injerto renal al año pos-trasplante	1=>90ml/min/1.73m^2 2=<60-90 ml/min/1.73m2 3=<60ml/min/1.73m^2	Ordinal
Terapia con rGH en el periodo pos-trasplante	Cualitativa	Tratamiento con rGH pos-trasplante por lo menos 6 meses- 1 año.	1=Si 2=No	Nominal
Promedio de dosis de glucocorticoides en el periodo pos trasplante	Cualitativa	Promedio de dosis de glucocorticoides al año de trasplante, teniendo equivalencia farmacológica oral (prednisolona).	1=< 0.1 mg/kg 2=0.1 – 0.5 mg/kg 3=0.5 a 1 mg/kg 4=> 1 mg/kg	Continua
Variables Auxologicas Postrasplante				
Velocidad de crecimiento anual en el periodo postrasplante	Cualitativa	Evaluación del crecimiento cm/año.	1= <4cm/año 2= >4 cm/año	Continua
DS de talla anual en el periodo pos-trasplante	Cualitativa	Valor del puntaje Z en el que se encuentra ubicado el paciente de acuerdo a su sexo y edad.	1=0 a 1DS (Normal) 2=<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad) 3= <-2-<-3 DS(Talla baja para la edad) 4= > -3 DS(Talla baja severa para la edad)	Continua
DS de talla al final del seguimiento pos-trasplante	Cualitativa	Valor del puntaje Z en el que se encuentra ubicado el paciente de acuerdo a su sexo y edad.	1=0 a 1DS (Normal) 2=<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad) 3= <-2-<-3 DS(Talla baja para la edad) 4= > -3 DS(Talla baja severa para la edad)	Continua
Talla adulta final	Cualitativa	Crecimiento < 1 cm en un año o cierre de epífisis de la muñeca o mano	1= SI 2= No	Nominal
Talla adulta final baja	Cualitativa	1.Talla inferior a –2 DS para edad y sexo en relación a la	1= Si 2= No	Nominal

		media de la población de referencia.		
Talla adulta final baja severa	Cualitativa	1.Talla inferior a –3 DS para edad y sexo en relación a la media de la población de referencia.	1= Si 2= No	Nominal

Variables

Variable Dependiente*:*

- Talla

Variable Independiente:

- Sociodemográficas
- Clínicas de la población
- Auxológicas
- Características del trasplante
- Terapia con hormona de crecimiento
- Tratamiento inmunosupresor

7.6. Medidas de control del sesgo

-Los datos fueron tomados por un único autor.

-Previa definición de las variables antes de la recolección.

-Control de sesgo de información: se realizó revisión de base de datos de trasplante y registro de historia clínica para corroborar datos de la misma.

-Control de errores de digitación: Se realizó revisión de la base de datos para corroborar que la información digitada fue la correcta, la cual fue realizada por el investigador.

7.7. Plan de análisis de datos

Plan de selección y recolección de la información:

Se realizó por medio de la revisión de las historias clínicas en medio magnético de cada uno de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, y adicionalmente se revisó la base de datos de la Unidad de Trasplantes para corroborar la información.

La revisión de historia clínica se realizó en los siguientes momentos: al ingreso para realización del trasplante renal y en el período pos-trasplante anualmente por un período mínimo de dos años. Los datos que se tomaron de la historia clínica y a los cuales se les realizó seguimiento fueron: talla, peso, creatinina plasmática, dosis de esteroide promedio anual, ocurrencia de episodios de rechazo, talla parental, uso de hormona de crecimiento, etiología de la enfermedad renal crónica y requerimiento de terapia de reemplazo renal previo al trasplante.

Plan de tabulación

Se construyó una base de datos en Excel 2010, la cual fue procesada en software estadístico SPSS versión 22, licencia Universidad del Bosque, para el análisis estadístico.

8. Plan de análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó de acuerdo a los objetivos específicos del estudio, para medición de frecuencias, porcentajes, intervalos de confianza y posterior realización de tablas, gráficos, descripción y análisis de los datos encontrados

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico).

El análisis de variables cualitativas nominales y la comparación de proporciones se utilizó por medio de la prueba estadística chi2. Con el estadístico T Student se realizó la comparación de la media entre la talla normal, talla baja y talla baja severa de acuerdo a las variables demográficas y clínicas.

Se consideró diferencias estadísticamente significativas valores $p < 0,05$.

9. Aspectos éticos

Tomando como referencia la Resolución 8430 de 1993 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, teniendo en cuenta que este es un estudio observacional descriptivo (no experimental), donde no hay intervención alguna o acceso directo a los pacientes[53].

Según la Resolución 8430 para efectos de la reglamentación en investigación, este estudio se clasifica como una investigación sin riesgo, ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y no se realiza ninguna intervención o modificación intencional en variables biológicas, fisiológicas, sicológicas o sociales de los sujetos en estudio. Para el presente estudio solo se considera la revisión de las bases de datos y registros de historia clínica [53].

Se tienen en consideración factores éticos cómo los mencionados en el Decreto 8430 y la Declaración de Helsinki del 2008, en donde se debe proteger la vida, salud, dignidad, integridad, confidencialidad y privacidad del individuo o sujeto de investigación[53].

Las bases de datos utilizadas en este proyecto no serán utilizadas ni distribuidas por personal diferente a los investigadores de la Fundación Cardioinfantil y Universidad El Bosque.

10. Cronograma

Actividad	JUNIO 2015	JULIO 2015	AGOSTO 2015	SEPTIEMBRE 2015	OCTUBRE 2015	NOVIEMBRE 2015	DICIEMBRE 2015	ENERO 2015
Reuniones del grupo de investigación	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Planteamiento del proyecto		**X**	**X**					
Recolección de la información						**X**	**X**	**X**
Formulación anteproyecto de investigación / revisión bibliográfica		**X**	**X**					
Diseño, del instrumento de evaluación	**Realizado en la institución base**							
Selección de la muestra					**X**	**X**	**X**	**x**

Actividad	AÑO 2015	JULIO 2015	AGOSTO 2015	SEPTIEMBRE 2015	OCTUBRE 2015	NOVIEMBRE 2016	DICIEMBRE 2016	ENERO 2017
Sistematización de los Datos y Análisis						X	X	X
Realización del informe final de la investigación							X	X
Presentación y sustentación del proyecto a la comunidad científica y actores de la comunidad interesados							X	X
Preparación inicial del artículo para su publicación								X

11. Presupuesto

ÍTEM	VALOR /HORA	TOTAL
PERSONAL		
Tutor temático	70.000	3.500.000
Tutor metodológico	90.000	1.080.000
Investigadores	60.000	6.000.000
Transporte	50.000 día	250.000
Impresiones –fotocopias		300.000
Digitación	500.000	500.000
Software	250.000	250.000
Computador portátil		1.500.000
TOTAL		$13.180.000

12. Resultados

Se incluyeron un total 42 pacientes, con edad al momento del trasplante entre 2,9 y 17,7 años, la edad promedio de 11 años (DE=3.5), la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 60.5 (DE=49) meses y 71,42% (30) tenían menos de 6 años. El 65% (n=26) correspondían al sexo masculino.

A continuación en la grafica 1 se observan el número de pacientes seguidos por año.

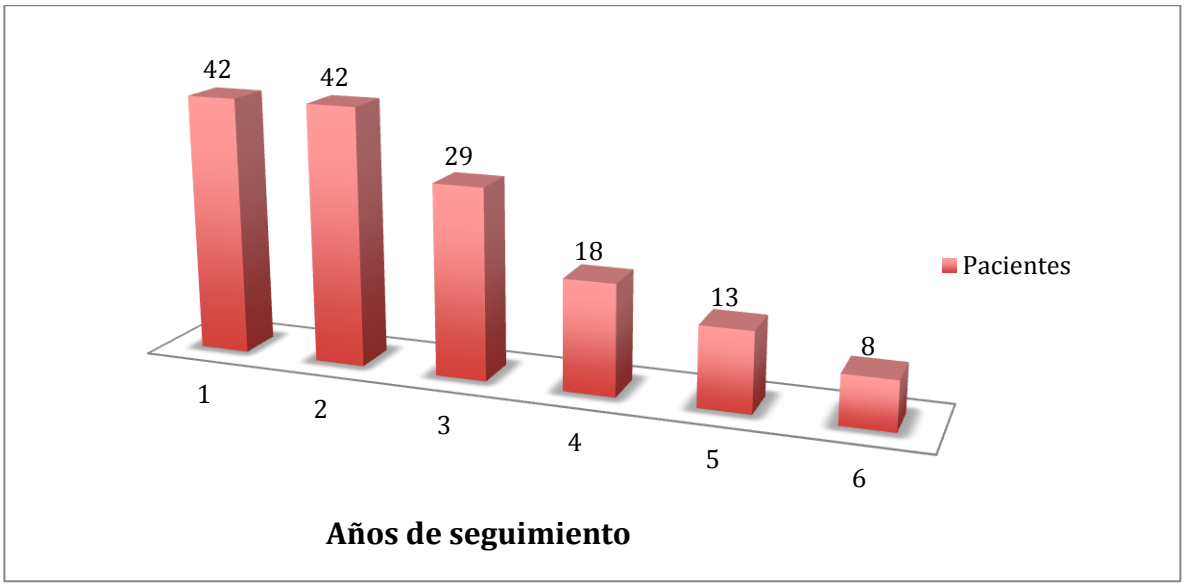

Figura 1. Frecuencia de pacientes incluidos por año de seguimiento

La tabla 4 describe las características clínicas pretrasplante de la población general y las compara entre el subgrupo de pacientes con talla normal, TB y TBS al momento del trasplante, la media de DS para talla de toda la población al momento del trasplante fue de

-2,89 (DS=1,7). La frecuencia de talla normal y talla baja en el periodo pretrasplante fue de 26,2% (n=11) y 73,8% (n=31) respectivamente. En el subgrupo de TB, 61,2% (n=19) tenían TBS.

Tabla 4. Características Clínicas Pretrasplante

Características de los pacientes	**Población total**		**Talla Normal**	**Talla Baja**	**Talla baja severa**	**P**
			Pretrasplante			
Genero M/F n (%)	26/16 (62/38%)		6/5 (14/12%)	8/4 (19/10%)	12/7 (28/17%)	0,3
Media de la edad en años al momento del diagnóstico (DS)	4 (5)		3,97	4,12	3,6	
Edad al momento del diagnóstico (meses)	0 a 72	30 (71,42 %)	8 (19%)	6 (14,3%)	16 (38%)	0,17
	72,1 a 288	12 (28,56%)	3 (7,14%)	6 (14,3%)	3 (7,14%)	
Etiologia ERC *	Uropatía	52%	6 (14%)	8 (19%)	8 (19%)	0,037
	Glomerulopatía	33%	5 (12%)	4 (10%)	5 (12%)	
	Tubulopatía	7%	0	0	3 (7%)	
	Desconocida	8%	0	0	3 (7%)	
Diálisis	30 (71%)		7 (23,3%)	7 (23,3%)	16 (53,4%)	0,17
Diálisis peritoneal	27 (64%)		8 (30%)	12(44%)	7 (26%)	0,4
Ambas	3 (7,14%)		1 (33%)	0	2 (67%)	
Duración de la diálisis en meses promedio (DS)	21 (22)		20,84	20,3	20,6	
DS talla OMS	≥ -3: 45,2 %		26,2%	28,6%	45,2%	0,6
	0 a 1:12%					
	<-1 a <-2: 21%					
	<-2 a <-3: 21%					
Corticoides n (%)	10(24%)		3 (7,1%)	2 (4,7%)	5 (12%)	0,9
Hormona Crecimiento n (%)	8(19%)		2 (4,7%)	0	6 (14,2%)	0,2
Fuente La autora 2016						

El estado nutricional en el periodo pretrasplante se describe en la tabla 5:

Tabla 5. Estado Nutricional en el periodo pretrasplante

ESTADO NUTRICIONAL	Talla Normal	Talla Baja	Talla baja severa	P
	PRETRASPLANTE			
Delgadez/Desnutrición aguda	0	2 (4,7%)	5 (11,9%)	0,1
Riesgo de bajo peso para la talla/ Riesgo de delgadez	2 (4,7%)	1 (2,4%)	3 (7,1%)	
Sobrepeso	0	1 (2,4%)	0	
Obesidad	0	0	0	
Normal	12 (28,6%)	5 (11,9%)	11(26,2)	
Desnutrición aguda severa	0	0	0	

La tabla 6 describe las variables clínicas en el periodo postrasplante. En los pacientes que presentaron dos rechazos del trasplante, se apreció una mayor prevalencia de TB comparado con los que presentaron un solo rechazo (p= 0.05).

Al año de trasplante el 90% de la población presentaron valores superiores a 60 ml/min/1,73m2. En el periodo post trasplante la mayoría de pacientes recibieron esteroides cuyas dosis se redujeron en el segundo año en el 88% de los pacientes a menos de 0,5 mg/kg.

Se observó un cambio en la proporción de talla normal tanto para el genero femenino como masculino en el periodo pre y postrasplante de 14 y 15% a 48 y 47% respectivamente (p=0,6), resultado no estadísticamente significativo.

La menor edad al momento diagnostico de ERC y un mayor tiempo en diálisis se relacionó con una mayor proporción de talla baja al momento del trasplante (p=0,17 y 0,005). Así mismo cuando la etiología de la ERC fue glomerulopatía o tubulopatía (P=0,005)

Tabla 6 Características Clínicas Postrasplante

Características de los paciente postrasplante	Poblacion total	Talla Normal	Talla Baja	P
		Post trasplante		
Genero M/F n (%)	26/16 (62/38%)	(48/47%)	(52/53%)	0,6
Edad al momento del trasplante (años)	Mínima: 2,9 Máxima: 17,7	Menor de 12 años:58% (n=7)	Menor de 12 años:42% (n=5)	0,3
		Mayores de 12 años 45% (n=14)	Mayores de 12 años 51% (n=16)	
(DE) (años)	11 (3,5)			
Tipo de donante (1) NC/C	NC: 7% (n=3)	0	(n=3) 100%	0,2
	C: 93% (n=39)	(n=21) 54%	(n=18) 46%	
Tipo de Trasplante (2) P/NP	P: 29% (n=12)	58% (n=7)	42% (n=5)	0,5
	NP: 71% (n=30)	47% (n=14)	53% (n=16)	
Rechazo de Injerto (3) (1/2)	1: 26% (n=11)	73% (n=8)	27% (n=3)	0,05
	2: 74% (n=31)	42% (n=13)	58% (n=18)	
Numero de rechazos del injerto	1: 19% (n=8) 2: 9,5% (n=3)			
TFG al año pos-trasplante (DE) (rango) (ml/min/1.73m2)	102,5 (28,5) (35.5 - 148)			
TFG al año pos-trasplante >/= 60ml/min/1.73m2	90,5% (n=38)	47% (n=18)	53% (n=20)	0,6
TFG al año pos-trasplante </= 59ml/min/1.73m2	9,5% (n=4)	75%(n=3)	33% (n=1)	
Terapia con rGH (3)	1: 9,5%	1: 25% (n=1)	1: 75%(n=3)	0,6
	2: 90,5%	2: 53% (n=20)	2: 47%(n=18)	
Terapia con Glucocorticoides 1er año pos-trasplante (4)	A: 4 (9,5%)	1 (25%)	3 (75%)	0,3
	B: 38 (90,5%)	20 (52,6%)	18 (47,4%)	
Terapia con Glucocorticoides 2do año pos-trasplante (4)	A: 37 (88,1%)	19 (51,4%)	18 (48,6%)	0,5
	B: 5 (11,9%)	2 (40%)	3 (60%)	

Fuente: La autora 2016 (1) C: Cadaverico NC: No cadaverico (2) P: Preventivo NP: No preventivo (3) 1: Si 2:No (4) A: </= 0.5 mg/kg B: > /= 0.51 mg/kg

Velocidad de crecimiento en pacientes trasplantados antes de los 8 años

En el estudio se identificaron 11 pacientes diagnosticados antes de los 8 años, todos presentaron crecimiento mayor de 4 cm durante los primeros dos años posteriores al trasplante, para el tercer año hay registro de seguimiento de 8 pacientes, 5 con crecimiento mayor de 4 cm y 3 con crecimiento menor de 4 cm por año (Tabla 7).

Tabla 7 Velocidad de crecimiento en pacientes trasplantados antes de los 8 años que tuvieron rechazo de injerto y su tasa de filtración glomerular.

VARIABLE	Rechazo del Injerto	Tasa de filtracion glomerular(AL AÑO)	
Un año pos trasplante	Si	>=90ml/min/1.73m2	60-90 ml/min/1.73m2
Menor de 4 cm al año	0	0	0
Mayor de 4 cm al año	2	10	1
Dos años pos trasplante	Si	>=90ml/min/1.73m2	60-90 ml/min/1.73m2
Menor de 4 cm al año	0	0	0
Mayor de 4 cm al año	2	10	1
Tres años pos trasplante	Si	>=90ml/min/1.73m2	60-90 ml/min/1.73m2
Menor de 4 cm al año	0	3	0
Mayor de 4 cm al año	1	5	0
Cuatro años pos trasplante	Si	>=90ml/min/1.73m2	60-90 ml/min/1.73m2
Menor de 4 cm al año	0	0	0
Mayor de 4 cm al año	1	4	0
Cinco años pos trasplante	Si	>=90ml/min/1.73m2	60-90 ml/min/1.73m2
Menor de 4 cm al año	0	0	0
Mayor de 4 cm al año	1	2	0
Seis años pos trasplante	Si	>=90ml/min/1.73m2	60-90 ml/min/1.73m2
Menor de 4 cm al año	0	0	0
Mayor de 4 cm al año	1	1	0

Fuente la autora 2016.

Durante el seguimiento 4% (n=2) de los pacientes tuvieron rechazo del trasplante, todos presentaron crecimiento mayor de 4 cm durante los primeros dos años posteriores al trasplante. No hubo diferencias en velocidad de crecimiento de estos dos pacientes respecto a los demás durante el seguimiento (0 a 1 DS con P =1). Diez pacientes (91%) tuvieron TFG al año de >=90ml/min/1.73m2, 1 (9%) tuvó TFG al año de 60-90 ml/min/1.73m2,

durante el total de seguimiento no hubo pacientes con tasa de <=60ml/min/1.73m2 al año. Ningún paciente recibió Terapia con rGH en el periodo pos-trasplante y todos presentaron crecimiento mayor de 4 cm durante los primeros dos años posteriores al trasplante.

Para el tercer año hay registro de seguimiento de 8 pacientes, 5 con crecimiento mayor de 4 cm, 3 con crecimiento menor de 4 cm. Para el cuarto año hay registro de 4 pacientes, para el quinto dos y para el sexto uno, para todos, el crecimiento fue mayor de 4 cm por año.

Los 11 pacientes recibieron dosis de glucocorticoides en el periodo pos trasplante, presentaron crecimiento mayor de 4 cm durante los primeros dos años posteriores al trasplante sin cambios respecto a otras variables.

Se observa que todos los pacientes tuvieron en general crecimiento mayor a 4 centímetros los dos primeros años, disminuye al tercer año, volviendo a ser mayor a 4 cm en los años posteriores sin variaciones respecto a una variable clínica o auxológica especifica.

Crecimiento de pacientes trasplantados antes de los 8 años por desviaciones estándar

De los 11 pacientes trasplantados antes de los 8 años, al año de seguimiento solo un paciente presentó crecimiento normal, dos pacientes riesgo de TB, cuatro pacientes TB para la edad y cuatro TBS. Para el segundo año los de talla normal fueron 2 y riesgo de talla baja 5.

Para el tercer año había 8 pacientes en seguimiento, 2 estaban en talla normal, 4 en riesgo de talla baja y 2 en TB, no se registró pacientes en TBS. Los pacientes en seguimiento en el cuarto año fueron 5, 2 en talla normal uno en riesgo de talla baja para la edad y dos en talla baja para la edad. En el quinto y sexto año solo hubo 1 paciente en seguimiento, el cual permaneció en riesgo para talla baja.

No hubo diferencias en el crecimiento según el tipo de trasplante. Se observó que 2 presentaron rechazo del injerto, en el primer uno estaba en talla baja para la edad y uno en talla baja severa para la edad, en el segundo año de seguimiento uno estaba en riesgo de talla baja y uno en talla baja severa para la edad.

Diez pacientes (91%) tuvieron TFG normales al año posterior al trasplante. Los pacientes que fueron llevados a trasplante con TBS permanecieron con TBS posterior al trasplante durante los años de seguimiento. No hubo cambios con otras variables clínica u auxológicas.

Tabla 8 Cambio anual de DS en pacientes trasplantados antes de los 8 años que tuvieron rechazo de injerto y su tasa de filtración glomerular

VARIABLE	Rechazo del Injerto	Tasa de filtracion glomerular(AL AÑO)	
Un año pos trasplante	Si	>=90ml/min/1.73 m2	60-90 ml/min/1.73m2
0 a 1DS (Normal)	0	1	0
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	0	2	0
<-2-<-3 DS(Talla baja para la edad)	1	4	0
> -3 DS(Talla baja severa para la edad)	1	3	1
Dos años pos trasplante	Si	>=90ml/min/1.73 m2	60-90 ml/min/1.73m2
0 a 1DS (Normal)	0	2	0
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	1	5	0
<-2-<-3 DS(Talla baja para la edad)	0	2	0
> -3 DS(Talla baja severa para la edad)	1	1	1
Tres años pos trasplante	Si	>=90ml/min/1.73 m2	60-90 ml/min/1.73m2
0 a 1DS (Normal)	0	2	0
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	1	4	0
<-2-<-3 DS(Talla baja para la edad)	0	2	0
Cuatro años pos trasplante	Si	>=90ml/min/1.73 m2	60-90 ml/min/1.73m2
0 a 1DS (Normal)	0	2	0
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	1	1	0
<-2-<-3 DS(Talla baja para la edad)	0	2	0
Cinco años pos trasplante	Si	>=90ml/min/1.73 m2	60-90 ml/min/1.73m2
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	1	1	0
Seis años pos trasplante	Si	>=90ml/min/1.73 m2	60-90 ml/min/1.73m2
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	1	1	0

Fuente: La autora 2016.

Diferencias del cambio anual promedio de DS para talla en el periodo pos-trasplante de acuerdo a las variables socio-demográficas, auxológicas, características del trasplante y tratamiento inmunosupresor.

Del total de pacientes incluidos (n=42), 38.0% (n=16) alcanzaron la talla adulta durante el seguimiento y de estos solo 4 (25%) tuvieron talla adulta final baja severa.

Descripción de DS según sexo

Se observa que en el primer año de seguimiento 4 (9%) niños y 4 (9%) niñas estaban con talla baja para la edad, 5 (12%) niños y 13 (30%) niñas estaban en talla baja severa para la edad. En el segundo año 2 (4%) niños y 6 (14%) niñas estaban con talla baja para la edad, 5 niños y 9 niñas estaban en talla baja severa para la edad. En el tercer año se estaban siguiendo 29 pacientes 4 (13%) niños y 5 (17%) niñas estaban con talla baja para la edad, 1 (3%) niño y 5 (17%) niñas estaban en talla baja severa para la edad. Ver Tabla 9.

Tabla 9 Evolucion de DS según sexo

VARIABLE	SEXO	
Un año pos trasplante	**Masculino**	**Femenino**
0 a 1DS (Normal)	3	3
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	4	6
<-2-<-3 DS(Talla baja para la edad)	4	4
> -3 DS(Talla baja severa para la edad)	5	13
Dos años pos trasplante	**Masculino**	**Femenino**
0 a 1DS (Normal)	2	4
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	7	7
<-2-<-3 DS(Talla baja para la edad)	2	6
> -3 DS(Talla baja severa para la edad)	5	9
Tres años pos trasplante	**Masculino**	**Femenino**
0 a 1DS (Normal)	2	3
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	5	4
<-2-<-3 DS(Talla baja para la edad)	4	5
> -3 DS(Talla baja severa para la edad)	1	5

Fuente: La autora 2016

Se observa en la tabla 10 que en los tres primeros años de seguimiento el porcentaje de pacientes que presentan TBS para la edad según DS va disminuyendo cada año de 43% (n=18) a 33% (n=14) y 14% (n=6) respectivamente, los pacientes en seguimiento fueron 42 el primero y segundo año, y 29 el tercero.

Las dosis de glucocorticoides van disminuyendo cada año, en el primer año hay 3(7%) pacientes con ≤0,1 mg/kg , 16 (38%) en el segundo y 18(62%) en el tercero, con un número de pacientes en seguimiento de 42, 42 y 29 cada año respectivamente Tabla 10.

Tabla 10 Talla por desviaciones estándar postrasplante según promedio de dosis de glucocorticoides

Desviaciones estandar	Promedio de dosis de glucocorticoides en el periodo pos trasplante				
Un año pos trasplante	<= 0.1 mg/kg	0.1 – 0.5 mg/kg	0.5 a 1 mg/kg	>= 1 mg/kg	%
0 a 1DS (Normal)	0	4	2	0	14%
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	1	5	3	1	24%
<-2-<-3 DS(Talla baja para la edad)	0	4	4	0	19%
> -3 DS(Talla baja severa para la edad)	2	5	11	0	43%
Total	3(7%)	18(43%)	20(47%)	1(3%)	100%
Dos años pos trasplante	<= 0.1 mg/kg	0.1 – 0.5 mg/kg	0.5 a 1 mg/kg	>= 1 mg/kg	%
0 a 1DS (Normal)	3	2	0	1	14%
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	5	8	0	1	33%
<-2-<-3 DS(Talla baja para la edad)	4	3	0	1	19%
> -3 DS(Talla baja severa para la edad)	4	7	3	0	33%
Total	16(40%)	20(46%)	3(7%)	3(7%)	100%
Tres años pos trasplante	<= 0.1 mg/kg	0.1 – 0.5 mg/kg	0.5 a 1 mg/kg	>= 1 mg/kg	%
0 a 1DS (Normal)	4	1	1	0	21%
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	4	1	1	1	24%
<-2-<-3 DS(Talla baja para la edad)	6	2	0	1	31%
> -3 DS(Talla baja severa para la edad)	4	1	1	1	24%
Total	18(63%)	5(17%)	3(10%)	3(10%)	100%

Fuente: La autora 2016

Se observa en la tabla 11 que en los tres primeros años de seguimiento la mayoría de pacientes presentaron TFG de >=90ml/min/1,73m2 (69%, 64,2% y 66.6%), manteniendo los porcentaje de adecuada función renal.

Tabla 11 Talla por desviaciones estándar postrasplante según tasa de filtración glomerular

Desviaciones estandar	Tasa de filtracion glomerular			
Un año pos trasplante	>=90ml/min/ 1.73m2	60-90 ml/min/1.73 m2	<=60ml/min/ 1.73m2	%
0 a 1DS (Normal)	4	0	2	14%
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	8	1	1	24%
<-2-<-3 DS(Talla baja para la edad)	6	2	0	20%
> -3 DS(Talla baja severa para la edad)	11	6	1	42%
Total	29(70%)	9(20%)	4(10%)	100%
Dos años pos trasplante	>=90ml/min/ 1.73m2	60-90 ml/min/1.73 m2	<=60ml/min/ 1.73m2	%
0 a 1DS (Normal)	5	0	1	14%
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	9	4	1	33%
<-2-<-3 DS(Talla baja para la edad)	4	2	2	20%
> -3 DS(Talla baja severa para la edad)	9	3	2	33%
Total	27(65%)	9(20%)	6(15%)	100%
Tres años pos trasplante	>=90ml/min/ 1.73m2	60-90 ml/min/1.73 m2	<=60ml/min/ 1.73m2	%
0 a 1DS (Normal)	3	1	1	17%
<-1 a <-2 DS(Riesgo de talla baja para la edad)	7	1	0	28%
<-2-<-3 DS(Talla baja para la edad)	6	1	2	32%
> -3 DS(Talla baja severa para la edad)	2	2	2	21%
Total	18(62%)	5(17%)	5(17%)	100%

Fuente: La autora 2016

Frecuencia de talla baja y talla baja severa al final del seguimiento de los pacientes que alcanzaron su talla adulta final.

La talla adulta final promedio fue de 1,51 m, mediana 1,53 m, moda 1,21 m, rango 46 cm mínimo 1,21 m, máximo 1.67 m. De los pacientes que alcanzaron la talla adulta final, el 50% (n=8) tenían talla adulta final normal, 25% (n=4) baja y 25% (n=4) baja severa.

Se comparó la talla adulta normal, baja y baja severa con diferentes variables, encontrando que los pacientes que recibieron terapia con rGH antes del trasplante dos pacientes alcanzaron la talla adulta final normal mientras que seis pacientes que no la recibieron, alcanzaron talla adulta final normal (p=0.001). Los pacientes que recibieron trasplante preventivo no tuvieron mejores resultados en la Talla final con una p=0.001 (Tabla 12).

No se observan relación entre el momento del diagnóstico de la ERC y la talla adulta final. Se observa que los pacientes que tuvieron talla final baja y baja severa, 75% y 100% tenían también talla baja y baja severa al momento del trasplante.

El 75% de los pacientes con talla final normal y el 100% de los pacientes con talla final baja severa recibieron diálisis sin diferencias significativas. El 75% de los pacientes con talla final adulta baja severa recibieron diálisis por más de 36 meses, en comparación con el 50% de los pacientes con talla final baja y el 12% de los pacientes con talla final normal. Se observa que la TFG es mejor en los pacientes con talla final normal y baja en comparación con los pacientes de talla baja severa (Tabla 12).

Ninguno de los pacientes con talla final baja severa tuvo terapia con corticoides pre trasplante, y 25% de los pacientes con talla final baja los recibieron. No se encontró relación entre el uso de terapia con RGH, rechazo del injerto y la talla adulta final

Tabla 12 Talla final de los pacientes que alcanzaron la talla adulta durante el seguimiento

VARIABLE		Talla final normal	Talla final baja	Talla final baja severa	Chi cuadrado
Edad de diagnostico	Menos de un año	2	1	3	NS
	De 1 a 5 años	2	1	0	
	de 6 años en adelante	4	2	1	
Uso de esteroides pretrasplante	Si	3	1	0	NS
	No	5	3	4	
alla en el momento del transplant	Talla normal	7	1	0	NS
	Talla baja	0	2	0	
	Talla muy baja	1	1	4	
Recibieron dialisis	Si	6	3	4	NS
	No	2	1	0	
Duración de la dialisis	De 0 a 24 meses	3	1	1	NS
	24 a 36 meses	4	1	0	
	Mas de 36 meses	1	2	3	
Terapia con RGH pre transplante	Si	2	1	1	**0,001**
	No	6	3	3	
Terapia con RGH pos transplante	Si	0	1	1	NS
	No	8	3	3	
Tipo de donante	Vivo	0	0	0	NS
	Cadaverico	8	4	4	
Transplante preventivo	Si	2	1	1	**0,001**
	No	6	3	3	
Presento rechazo del Injerto	Si	3	0	1	NS
	No	5	4	3	
TFG al año pos transplante	1>=90ml/min/1.73m^2	4	2	1	NS
	2 60-90 ml/min/1.73m2	2	2	2	
	3 <=60ml/min/1.73m^2	2	0	1	
TFG a los 3 años pos transplante	1>=90ml/min/1.73m^2	4	3	1	NS
	2 60-90 ml/min/1.73m2	1	0	1	
	3 <=60ml/min/1.73m^2	1	1	2	
TFG a los 5 años pos transplante	1>=90ml/min/1.73m^2	1	1	0	NS
	2 60-90 ml/min/1.73m2	1	1	2	
	3 <=60ml/min/1.73m^2	0	0	0	
	No aplica	6	2	2	

Fuente: La autora 2016

Velocidad de crecimiento en pacientes que recibieron hormona de crecimiento en el periodo pretrasplante

Ocho pacientes recibieron hormona de crecimiento en el periodo pre trasplante, la mayoría de pacientes tuvieron una velocidad de crecimiento anual mayor a 4 cm, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los que recibieron hormona de crecimiento y los que no la recibieron (tabla 13)

Tabla 13 Velocidad de crecimiento en pacientes que recibieron hormona de crecimiento en el periodo pretrasplante

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO ANUAL				
Año de seguimiento post tras plante	**CON RGH PRE-TRASPLANTE**		**SIN RGH PRE-TRASPLANTE**	
	<4cm/año	**>4 cm/año**	**<4cm/año**	**>4 cm/año**
1	2 (25%)	6 (75%)	7 (20,6%)	27 (79,4%)
2	1 (12,5%)	7 (87,5%)	11 (32%)	23 (68%)
3	3 (37,5%)	4 (50%)	15 (44%)	9 (26,4%)
4	1 (12,5%)	3 (37,5%)	7 (20,6%)	7 (20,6%)
5	1 (12,5%)	2 (25%)	7 (20,6%)	3 (9%)
6	0	1 (12,5%)	2 (6%)	2 (6%)

Fuente: La autora 2016

Velocidad de crecimiento en pacientes que recibieron hormona de crecimiento en el periodo pos trasplante.

En el periodo postrasplante cuatro pacientes recibieron hormona de crecimiento, la mayoría de pacientes tuvieron una velocidad de crecimiento anual mayor a 4 cm y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los que recibieron hormona de crecimiento y los que no la recibieron, excepto en el sexto año en el que el valor p fue 0.039 encontrando siendo mayor entre los que recibieron hormona crecimiento (Tabla 14).

Tabla 14 Velocidad de crecimiento en pacientes que recibieron hormona de crecimiento en el periodo pos trasplante.

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO ANUAL				
Año de seguimiento post trasplante	**CON RGH POST-TRASPLANTE**		**SIN RGH POST-TRASPLANTE**	
	<4cm/año	**>4 cm/año**	**<4cm/año**	**>4 cm/año**
1	1 (25%)	3 (75%)	8 (21%)	30 (79%)
2	0	4 (100%)	12 (31,5%)	26 (68,4%)
3	1 (25%)	2 (50%)	17 (44,7%)	11 (29%)
4	1 (25%)	2 (50%)	7 (18,4%)	8 (21%)
5	1 (25%)	2 (50%)	7 (18,4%)	3 (7,8%)
6	1 (25%)	1 (25%)	1 (2,6%)	2 (5,26%)

Fuente La autora 2016.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cambio de DS anual en los pacientes que recibieron hormona de crecimiento en los periodos pre y pos trasplante.

13. Discusión

En el presente estudio se presentan los resultados del crecimiento de una cohorte de 42 niños colombianos con enfermedad renal crónica que fueron sometidos a trasplante renal en una institución de IV nivel en la ciudad de Bogotá.

Según datos de el Estudio Colaborativo Norteamericano en Diálisis y Trasplante Renal (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, NAPRTCS [10] que inició en 1987 y ha incluido 1269 pacientes hasta el 2010, existe una mayor proporción de trasplante en el género masculino, que se ha mantenido constante durante casi todos los años de seguimiento (aproximadamente 60% de los trasplantes). Los resultados son similares con nuestro estudio (62% de niños vs 38% de niñas), siendo la principal causa de enfermedad renal crónica la uropatía, seguida por las glomerulopatías. En el NAPRTCS, la principal causa de ERC fue el riñón displásico, aplásico o hipoplásico en el 15,8% y la uropatía obstructiva en el 15,3%, resultados que son consistentes con los aquí presentados[3].

Existen factores de influyen sobre la velocidad del crecimiento y la talla en pacientes con ERC que son llevados a trasplante renal, dentro de los cuales la edad en la cual se realiza el trasplante, juega un papel primordial. En estudios previos se ha determinado que en pacientes trasplantados antes del inicio de la pubertad, la velocidad de crecimiento aumenta significativamente de 4,9 a 8,0 cm/año[31], sin embargo si el trasplante se ha llevado a cabo en pacientes con talla baja, la velocidad de crecimiento es significativamente menor[31].

En el presente estudio, se observó que la edad del trasplante renal fue variable y fluctuó

entre los 2,9 y 17,7 años (media 11 años), sin embargo 21 de los 42 pacientes, tenían una talla baja al momento del trasplante y de estos, 16 (76%) eran mayores de 12 años, lo cual influyó de forma importante sobre la talla final alcanzada. En un estudio que incluyó 389 pacientes pediátricos trasplantados, se reportó que la edad media de al trasplante fue de 9 años (rango entre 0,7 y 17,2 años) [51]lo cual no difiere de forma importante con los resultados aquí presentados. En el NAPRTCS[50], la edad del receptor del trasplante se mantuvo constante a través de los años de seguimiento, siendo entre los 13 a 17 años, la edad más frecuente de trasplante (39,2%), seguida por 6 a 12 años (32.8%), 2 a 5 años (14.7%) y menos de 1 años el rango de edad donde se hicieron menos trasplantes (5.3%). Los resultados de este estudio mostraron que la mayoría de pacientes trasplantados en Fundación Cardioinfantil fueron mayores de 12 años (73%). Esta diferencia puede radicar en un diagnóstico tardío de la ERC, demoras en la inclusión de pacientes en listas de trasplante y/o fallas en la cultura de donación en la población colombiana.

Otra de las variables que impactan de forma preponderante en el crecimiento post trasplante es la función del injerto. Se ha descrito que una TFG menor de 60 cc/min/1.73m^2 un mes posterior al trasplante, es un factor asociado a menor tasa de crecimiento y que por cada aumento de 1 mg/dl de creatinina, el Z score de talla se reduce en 0.17[17]. En nuestro estudio, se categorizaron los pacientes según la función renal postrasplante y se evaluó el crecimiento anual en cada subgrupo. En los pacientes menores de 8 años (N=11), al año de seguimiento, 10 pacientes (91%) presentaba una TFG > 90 ml/min/1.73m^2 y un paciente entre 60 y 90 cc/min/1.73 m^2, sin embargo los 11 pacientes, presentaron un aumento > 4 cm en el primer y segundo año post trasplante. En el tercer año de seguimiento se observó una disminución de la velocidad del crecimiento (3 paciente presentaron una tasa de

crecimiento menor de 4 cm/año), sin embargo también se observó fenómeno de desgaste de la cohorte, con una importante tasa de pérdidas de datos en el seguimiento (63.6%) que aumentaron del cuarto al sexto año post trasplante (81.8% al 90.9% respectivamente).

Infortunadamente, el sesgo de desgaste hace que la validez a partir del tercer año de seguimiento no permita hacer inferencias de asociación entre el deterioro de la función renal y el crecimiento ponderal. En el NAPRTCS [10] se categorizaron los pacientes con TFG en 3 grupos i) menor de 60 cc/min/1.73m^2, ii) entre 60 y 90 cc/min/1.73m^{2}y iii) > de 90 cc/min/1.73m^2. Claramente el grupo con menor TFG presentó una velocidad de crecimiento significativamente menor comparada con los 2 grupos restantes.

Según el tipo de donante (vivo o cadavérico), se observó también que el crecimiento mayor a 4 cm fue constante durante los dos primeros años, pero a partir del tercer año hay desgaste de la cohorte y por ende no se pudieron sacar conclusiones. Sin embargo la distribución de acuerdo a desviaciones estándar mostraba que de los 10 pacientes con trasplante cadavérico al año de seguimiento, solamente 1 (10%) estaba en un rango normal y los demás se encontraban en riesgo de talla baja para la edad 20%, talla baja para la edad (30%) y talla baja severa para la edad (40%) y el único paciente con trasplante de donante vivo, al año mostraba talla baja para la edad. Al siguiente año hay un cambio importante, observando que el número de pacientes en un rango normal se incrementa al 20% (2 pacientes), un 50% están en riesgo de talla baja, 10 % en talla baja para la edad y 20% en talla baja severa. Lo anterior muestra una tendencia a la mejoría del crecimiento post trasplante, probablemente efecto del tratamiento, adecuada función del injerto y un seguimiento apropiado. El estudio NAPRTCS [10] mostró que los receptores de donante vivo tenían una talla significativamente

mayor a 6 años de seguimiento ($p<0.0001$). Las diferencias con nuestro estudio, pueden radicar en el tamaño de muestra y el periodo de seguimiento con datos suficientes, ya que fue mucho menor.

De igual forma que en las variables anteriores, al categorizar por trasplante preventivo, se observó que a partir del cuarto año existía un importante número de pacientes donde el crecimiento fue menor a 4 cm/año, sin embargo debido al limitado número de pacientes en cada grupo y las pérdidas en seguimiento, los resultados deben ser interpretados con cautela. Aun así, también se observó que los pacientes que presentaron trasplante preventivo, ninguno tenía talla normal al año de seguimiento, sin embargo al término del primer año uno de los pacientes alcanza talla normal. A partir del tercer año ocurre desgaste de la cohorte, y debido al número limitado de pacientes, no se pueden sacar conclusiones importantes. El trasplante preventivo en el NAPRTCS[10] ocurrió en el 44% de los pacientes, sin embargo no se tomó en cuenta como variable asociada al desenlace de crecimiento.

El rechazo del trasplante es un factor determinante en el crecimiento post trasplante, ya que conlleva a aumento de dosis de inmunosupresores y esteroides, puede deteriorar la función del injerto y esto conllevar a una disminución de la tasa de crecimiento. En el primer y segundo año de seguimiento, 2 pacientes presentaron rechazo, sin embargo tenían una tasa de crecimiento mayor a 4 cm/año. En el tercer año, 3 pacientes presentaban una tasa de crecimiento menor de 4 cm/año. Según el cambio anual en DS, los 2 pacientes que presentaron rechazo se encontraban en talla baja y talla baja severa, uno de ellos a los 2 años mejora a riesgo de talla baja. Resultados de un estudio realizado en Korea[8] utilizando análisis retrospectivo con regresión logística, mostró que los factores de riesgo para talla

baja a 2 y 5 años de seguimiento post trasplante fueron la edad y talla al momento del trasplante, sin embargo no hubo asociación con los episodios de rechazo. Aún con nuestros resultados, no parece existir asociación causal entre episodios de rechazo y talla baja, sin embargo la dosis de esteroide y el aumento de los inmunosupresores en pacientes con rechazo o episodios repetidos de rechazo puede jugar un papel importante y debe ser considerado como una posible variable determinante en el proceso de crecimiento post-trasplante.

En cuanto al tratamiento con esteroide, todos los pacientes en el primer y segundo año recibían dosis superior a 0.5 mg/kg/día, sin impacto sobre la velocidad de crecimiento. De los 3 pacientes que al tercer año tenían una velocidad de crecimiento menor de 4 cm/año, uno recibía dosis mayor a 1mg/kg. Tanto el rechazo, el número de rechazos post trasplante y la dosis de esteroide han sido asociados a la disminución en la velocidad del crecimiento en otros estudios. En un estudio de cohortes en el cual se evaluó un grupo de 113 pacientes trasplantados[36], el grupo en el cual se realizó un retiro temprano de esteroide, presentó una mayor velocidad de crecimiento (diferencia en el cambio promedio de desviaciones estándar de +0.25 IC95% 0.10 – 0.40, $p < 0.001$, N=113 pacientes).

En general, en los pacientes trasplantados menores de 8 años, al año de seguimiento la mayoría están en riesgo de talla baja o más bajo, pero se observa una mejoría con un mayor número de pacientes en los carriles superiores de crecimiento (talla normal y riesgo de talla baja) en el segundo año. Esto ocurre incluso al categorizar los pacientes en diferentes variables ya mencionadas (tipo de donante, presencia o no de rechazo, dosis de esteroide, etc). A partir del tercer año es difícil inferir cualquier conclusión debido a las pérdidas de

seguimiento. Es de resaltar que ninguno de los pacientes trasplantados antes de los 8 años recibió tratamiento post trasplante con rGH.

Los demás resultados del estudio muestran que hay un aumento progresivo de la talla post trasplante según las DS categorizadas por sexo y tipo de donante para toda la población trasplantada y que parece tener un mayor impacto en los carriles más bajos (talla baja y talla baja severa para la edad). La terapia con hormona de crecimiento recombinante (rGH) se ha utilizado desde 1990 en niños con severo retraso del crecimiento causado por ERC, diálisis y/o trasplante renal, sin embargo existe un incremento discreto del riesgo de rechazo[50]. En este estudio, no se encontraron diferencias en la velocidad de crecimiento entre quienes recibieron rGH pretrasplante o post trasplante. La diferencia que se encontró en el sexto año de seguimiento en pacientes que recibieron rGH post trasplante, probablemente esté sesgado por la cantidad de datos no disponible (35%).

En total 4 pacientes (9,5%) recibieron rGH en el periodo post trasplante y no se evaluó si existió rechazo. Un estudio realizado en Finlandia en pacientes trasplantados antes de los 5 años de edad y que incluyó 41 pacientes [12], mostró que 11 (27%) recibieron tratamiento con hormona de crecimiento, encontrando una mejoría significativa en el score de desviación estándar promedio de altura (mean heigh standard desviation score –hSDS-) durante 7 años. Un metaanálisis en el año 2013, mostró que un año posterior al uso de rGH existió un incremento significativo de la velocidad del crecimiento en el grupo de tratamiento vs control[29]. En el estudio NAPRTCS [10] los pacientes que recibieron rGH fueron seleccionados y que cumplieran características específicas (Z score menor de -1.88 después de 6 meses post trasplante, niños entre 11-16 años con Tanner 1, 2 o 3 o niñas entre 11-15

años con Tanner 1,2 o 3. Los resultados en el NAPRTCS favorecieron el uso de rGH debido a un cambio de +0.5 SD en quienes recibieron tratamiento. A pesar de estos resultados, es posible que la neutralidad de los resultados de nuestro estudio se deba al limitado tamaño de muestra y desgaste de la cohorte, sin embargo el uso de este tratamiento es justificado, siempre que haya lugar a su utilización bajo las condiciones individuales de cada paciente.

La limitación más importante en este estudio se debe al desgaste de la cohorte (pérdida de seguimiento), lo cual limita tanto su validez interna como externa. Entre otras limitaciones que presenta el estudio es la imposibilidad de obtener datos acerca del estado puberal de los pacientes en el periodo pre y pos trasplante y la no evaluación de manera objetiva por medio de carpograma de la edad ósea de los pacientes previo al trasplante y posterior a este. Sin embargo, en los 2 primeros años de seguimiento se tienen datos suficientes que son de gran importancia ya que describe bien el patrón de crecimiento post trasplante renal en población pediátrica colombiana, información que no se conocía con certeza previamente.

14. Conclusiones

El estudio actual constituye el primer estudio local descriptivo del crecimiento en los pacientes llevados a trasplante renal pediátrico, a pesar del tamaño de muestra pequeño, podemos inferir lo importante que son las intervenciones tempranas en los pacientes con ERC para mejorar su crecimiento en el periodo pre y postrasplante y de esta manera lograr una mejor talla adulta final.

En los pacientes que presentaron dos rechazos del injerto se apreció una mayor prevalencia de TB comparado con los que presentaron un solo rechazo, lo cual es comparable con lo encontrado en la literatura medica donde a mayor número de rechazos, se evidencia un deterioro de la función renal y alteraciones en la velocidad de crecimiento.

No se encontró relación entre función renal y talla baja, la mayoría de pacientes en el estudio con talla baja presentaban adecuada tasa de filtración glomerular, contrastando con los estudios reportados en otras investigaciones a nivel internacional

La menor edad al momento diagnóstico de ERC y un mayor tiempo en diálisis se relacionó con una mayor proporción de talla baja al momento del trasplante. Así mismo cuando la etiología de la ERC fuera glomerulopatía o tubulopatía.

Aquellos pacientes que en la etapa pretransplante se encontraban con talla baja severa presentaron talla final adulta baja severa.

Se evidenció que aquellos con hormona de crecimiento pretransplante, presentaron en mayor porcentaje crecimiento mayor a 4 cm al sexto año que en aquellos sin hormona de crecimiento, sin embargo debido a las limitaciones en el estudio estos resultados deben ser interpretados con cautela.

Así mismo, este estudio constituye el punto de partida de otros protocolos de investigación que permitan evaluar el crecimiento en la etapa postrasplante en este grupo etario.

15. Referencias bibliográficas

1. Martín-Govantes J. Insuficiencia renal crónica y déficit de crecimiento. Diálisis y Traspl [Internet]. 2006;27(03):86–92.Disponible en: http://www.elsevier.es/es-revista-dialisis-trasplante-275-articulo-insuficiencia-renal-cronica-deficit-crecimiento-13093619

2. Sanchez CP. Growth-plate cartilage in chronic renal failure. Pediatr Nephrol [Internet]. 2010;25(4):643–9. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19816714

3. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol [Internet]. 2008;23(1):41–8. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17676425

4. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (2006) Annual report. 2006.

5. Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2011;7(11):615–23. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947116

6. Cano Sch F, Rojo L A, Ceballos O ML. Enfermedad renal crónica en pediatría y nuevos marcadores moleculares. Rev Chil pediatría [Internet]. 2012;83:117–27. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062012000200002&nrm=iso

7. Whyte DA, Fine RN. Chronic kidney disease in children. Pediatr Rev [Internet]. 2008;29(10):335–41. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829769

8. Jung HW, Kim HY, Lee YA, Kang HG, Shin CH, Ha IS, et al. Factors affecting growth and final adult height after pediatric renal transplantation. Transpl Proc [Internet]. 2013;45(1):108–14. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23375283

9. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 2010 annual report. 2010.

10. Harambat J, Cochat P. Growth after renal transplantation. Pediatr Nephrol [Internet]. 2009;24(7):1297–306. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18365255

11. Cochat P, Harambat J. Maximizing growth in children after renal transplantation. Transplantation [Internet]. 2009;88(12):1321–2. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20029327

12. Of OJOS, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl [Internet]. 2013;3(1):4–4. Disponible en:http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO CKD-MBD GLKISuppl113.pdf\nhttp://www.nature.com/doifinder/10.1038/kisup.2012.73\nhttp://www.nature.com/doifinder/10.1038/kisup.2012.76

13. Stevens PE, Levin A. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med [Internet]. 2013;158(11):825–30. Disponible en: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007

14. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol [Internet]. 2012;27(3):363–73. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21713524

15. Gastelbondo R MMP. Etiología y estado actual de la insuficiencia renal crónica en pediatría. Rev Col Pediatr. 2002;35(4):56–62. .

16. Parra I GR. Insuficiencia renal crónica. In: Restrepo C, Castaño I RJ, editor. Enfoques en Nefrología Pediátrica. primera. cali: Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica; 2010. p. 193–208.

17. Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, McDonald RA. Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). Pediatr Transpl [Internet]. 2007;11(4):366–73. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493215

18. Tejani A, Fine R, Alexander S, Harmon W, Stablein D. Factors predictive of sustained growth in children after renal transplantation. The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. J Pediatr [Internet]. 1993;122(3):397–402. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8441094

19. Tonshoff B, Blum WF, Mehls O. Derangements of the somatotropic hormone axis in chronic renal failure. Kidney Int Suppl [Internet]. 1997;58:S106–13. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9067957

20. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wolff ED, de Jong MC, et al. Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplant. Lancet [Internet]. 1994;343(8909):1313–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7910322

21. Crompton CH, Australian, New Zealand Paediatric Nephrology A. Long-term recombinant human growth hormone use in Australian children with renal disease. Nephrol [Internet]. 2004;9(5):325–30. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15504147

22. Bacchetta J, Harambat J, Cochat P, Salusky IB, Wesseling-Perry K. The consequences of chronic kidney disease on bone metabolism and growth in children. Nephrol Dial Transpl [Internet]. 2012;27(8):3063–71. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851629

23. Turenne MN, Port FK, Strawderman RL, Ettenger RB, Alexander SR, Lewy JE, et al. Growth rates in pediatric dialysis patients and renal transplant recipients. Am J Kidney Dis [Internet]. 1997;30(2):193–203. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9261029

24. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Quintela MJ, Malaga S, Loris C. Predictors of final adult height after renal transplantation during childhood: a single-center study. Nephron [Internet]. 2000;86(3):266–73. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096282

25. Guyton A HJ. Pituitary hormones and their control by the hypothalamus. In: A G, editor. Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 918–29.

26. Tonshoff B, Kiepe D, Ciarmatori S. Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol [Internet]. 2005;20(3):279–89. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692833

27. Castaneda DA, Lopez LF, Ovalle DF, Buitrago J, Rodriguez D, Lozano E. Growth, chronic kidney disease and pediatric kidney transplantation: is it useful to use recombinant growth hormone in Colombian children with renal transplant? Transpl Proc [Internet]. 2011;43(9):3344–9. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099793

28. Ingulli EG, Mak RH. Growth in children with chronic kidney disease: role of nutrition, growth hormone, dialysis, and steroids. Curr Opin Pediatr [Internet]. 2014;26(2):187–92. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24535500

29. Comite Nacional de Endocrinologia SA de P. [Growth hormone treatment update]. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2014;112(1):89–95. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566789

30. Maxwell H, Haffner D, Rees L. Catch-up growth occurs after renal transplantation in children of pubertal age. J Pediatr [Internet]. 1998;133(3):435–40. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9738730

31. Klare B, Montoya CR, Fischer DC, Stangl MJ, Haffner D. Normal adult height after steroid-withdrawal within 6 months of pediatric kidney transplantation: a 20 years single center experience. Transpl Int [Internet]. 2012;25(3):276–82. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187956

32. Nissel R, Brazda I, Feneberg R, Wigger M, Greiner C, Querfeld U, et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. Kidney Int [Internet]. 2004;66(2):792–800. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15253735

33. Guest G, Broyer M. Growth after renal transplantation: correlation with immunosuppressive therapy. Pediatr Nephrol [Internet]. 1991;5(1):143–6. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2025524

34. 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? Pediatr Nephrol [Internet]. 2010;25(4):739–46. Disponible en m: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20013293

35. Augustine JJ, Hricik DE. Steroid sparing in kidney transplantation: changing paradigms, improving outcomes, and remaining questions. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2006;1(5):1080–9. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699329

36. Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tonshoff B, Jaray J, Fitzpatrick M, et al. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. Am J Transpl [Internet]. 2010;10(4):828–36. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20420639

37. Delucchi A, Valenzuela M, Lillo AM, Guerrero JL, Cano F, Azocar M, et al. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant: five years of follow-up. Pediatr Nephrol [Internet]. 2011;26(12):2235–44. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21695450

38. Webb NJ, Douglas SE, Rajai A, Roberts SA, Grenda R, Marks SD, et al. Corticosteroid-free Kidney Transplantation Improves Growth: 2-Year Follow-up of the TWIST Randomized Controlled Trial. Transplantation [Internet]. 2015;99(6):1178–85. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25539467

39. Höcker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, et al. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in paediatric renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(2):617–24.

40. Höcker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, et al. Prospective, randomized trial on late steroid withdrawal in pediatric renal transplant recipients under cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. Transplant. 2009;87(6):934–41.

41. 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. Pediatr Nephrol [Internet]. 2002;17(6):450–5. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12107811

42. Fine RN. Management of growth retardation in pediatric recipients of renal allografts. Nat Clin Pr Nephrol [Internet]. 2007;3(6):318–24. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525714

43. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Jong RC, Donckerwolcke RA, Groothoff JW, Wolff ED, et al. A placebo-controlled, double-blind trial of growth hormone treatment in prepubertal children after renal transplant. Kidney Int Suppl [Internet]. 1996;53:S128–34. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8771007

44. Clot JP, Crosnier H, Guest G, Saucet C, Souberbielle JC, Andre JL, et al. Effects of growth hormone on growth factors after renal transplantation. Pediatr Nephrol [Internet]. 2001;16(5):397–403. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405112

45. Tonshoff B, Haffner D, Mehls O, Dietz M, Ruder H, Blum WF, et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in short children with renal allografts: three year experience. Members of the German Study Group for Growth Hormone Treatment in Children with Renal Allografts. Kidney Int [Internet]. 1993;44(1):199–207. A Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7689125

46. Berard E, Crosnier H, Six-Beneton A, Chevallier T, Cochat P, Broyer M. Recombinant human growth hormone treatment of children on hemodialysis. French Society of Pediatric Nephrology. Pediatr Nephrol [Internet]. 1998;12(4):304–10. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655363

47. Maxwell H, Rees L. Randomised controlled trial of recombinant human growth hormone in prepubertal and pubertal renal transplant recipients. Arch Dis Child. 1998;79(6):481–7.

48. Gil S, Vaiani E, Guercio G, Ciaccio M, Turconi A, Delgado N, et al. Effectiveness of rhGH treatment on final height of renal-transplant recipients in childhood. Pediatr Nephrol. 2012;27(6):1005–9.

49. Acott PD, Pernica JM. Growth hormone therapy before and after pediatric renal transplant. Pediatr Transpl [Internet]. 2003;7(6):426–40. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14870889

50. 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 [Internet]. 2002;62(2):688–96. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110034

51. Filler G, Amendt P, Kohnert KD, Devaux S, Ehrich JH. Glucose tolerance and insulin secretion in children before and during recombinant growth hormone treatment. Horm Res [Internet]. 1998;50(1):32–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9691211

52. Durán P, Merker A, Briceño G, Colón E, Line D, Abad V, et al. Colombian reference growth curves for height, weight, body mass indexand head circumference. Acta Paediatr [Internet]. 2015 Mar;105(3):116–25. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1111/apa.13269

53. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA [Internet]. 2013;310(20):2191–4. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24141714