

# Afectación renal en las cardiopatías congénitas

A. Sánchez Andrés<sup>1</sup>, J. Lucas García<sup>2</sup>, J.I. Carrasco Moreno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Cardiología Pediátrica. <sup>2</sup>Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico «La Fe». Valencia

## Resumen

Las cardiopatías congénitas (CC) son las anomalías congénitas estructurales más frecuentes, y pueden asociar problemas renales congénitos de forma no desdeñable. Aunque la afectación cardíaca secundaria a problemas renales está bien determinada, los efectos que producen las CC en sus distintas variantes sintomáticas sobre los riñones son bastante desconocidos. La mejora de los medios técnicos y humanos desde los comienzos en esta área hasta nuestros días ha permitido el aumento de la supervivencia y la calidad de vida a medio-largo plazo de estos pacientes. Esto ha diversificado la morbilidad asociada a su evolución y tratamiento, y es menor el daño derivado de la evolución natural de las CC. Existe una mayor concienciación sobre la profilaxis y el tratamiento precoz de los problemas derivados, fundamentalmente, de la cirugía con circulación extracorpórea, las cirugías paliativas y el trasplante cardíaco. Asimismo, se tiene un mayor conocimiento y se toman más precauciones en la administración de los múltiples fármacos con efectos adversos renales que pueden usarse en los pacientes con CC.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Cardiopatía congénita, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca, cianosis, corazón univentricular, hipertensión arterial, trasplante cardíaco pediátrico

## Introducción

Las cardiopatías congénitas (CC) son las anomalías congénitas estructurales más frecuentes, junto con las renales. Se diagnostican en aproximadamente 1 de cada 100 recién nacidos vivos. Los pacientes con CC asocian problemas renales hasta en un 25-30% de los casos, motivo por el cual en algunos centros se realiza un cribado o una valoración basal de la morfología renal y cerebral a los lactantes que deben someterse a tratamiento quirúrgico de una CC. Aunque la afectación cardíaca secundaria a problemas renales está bien establecida, son bastante desconocidos los efectos que producen las CC en sus distintas variantes sintomáticas sobre los riñones.

La disfunción renal es una manifestación sistémica de la enfermedad cardíaca producida por diferentes mecanismos

## Abstract

*Title:* Renal involvement in congenital heart disease

Congenital heart disease (CHD) are the most common structural birth defects, it could be often associated with congenital kidney problems. While it is well known cardiac involvement secondary to kidney problems, are largely unknown effects produced by the CHD in its different symptomatic variants on the kidneys. The technical and human improvement from the beginning in this area to nowadays, have allowed increased survival and quality of life in the medium-long term follow-up of these patients. It has diversified the morbidity associated with the development and treatment of itself, with much less damage resulting from the natural evolution of the disease. There is a growing awareness in the prophylaxis and early treatment of problems arising mainly from the surgery under cardiopulmonary bypass, the palliative surgeries and heart transplant. Likewise, there is also greater awareness and caution in the use of multiple drugs with adverse renal effects that can be used in patients with CHD.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Congenital heart disease, kidney disease, heart failure, cyanosis, univentricular heart, hypertension, pediatric heart transplantation

patogénicos: disminución del gasto cardíaco, activación neurohormonal, alteración de la actividad del sistema nervioso autónomo, cianosis, etc. Es un predictor de mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular adquirida, pero se desconoce su significación pronóstica en los pacientes con CC<sup>1</sup>.

Debido a que en muchos casos se indica un tratamiento quirúrgico más precoz de las CC, en ocasiones excepcionales se aprecian los problemas comórbidos derivados de su evolución natural a largo plazo. Sin embargo, existe una mayor concienciación sobre la profilaxis y el tratamiento precoz de los problemas derivados, fundamentalmente, de la cirugía con circulación extracorpórea (CEC), las cirugías paliativas y el trasplante cardíaco. Asimismo, se tiene un mayor conocimiento y se toman más precauciones en la administración de los múltiples fármacos nefrotóxicos indicados en pacientes con CC.

## Cardiopatías que cursan con insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) se define sindrónicamente como el conjunto de signos y síntomas que suceden como consecuencia de la incapacidad del corazón de liberar el oxígeno necesario para satisfacer las demandas del organismo, y el *shock* es la situación de hipoperfusión sistémica extrema con fallo multiorgánico inminente.

Existen muchas causas de IC, como las enumeradas en la tabla 1, aunque en la edad pediátrica hasta en el 95% de los casos está producida por una CC. En función de la edad del paciente, existe un predominio de un tipo u otro. La mayoría de CC que cursan con IC se inician antes del año de vida y, sobre todo, en los 2 primeros meses de vida. Hay algunas que pueden retrasarse hasta la niñez, como las CC intervenidas (complicación postoperatoria), las debidas a una progresión natural de la enfermedad (insuficiencia valvular, arritmia sobreañadida o hipertensión pulmonar irreversible) o las CC causadas por una enfermedad adquirida (endocarditis infecciosa, enfermedad de Kawasaki, fiebre reumática, etc.).

Muy pocos estudios han evaluado la función renal en los niños con CC no cianógena<sup>1,2</sup>. Las CC que cursan con IC presentan una hipoperfusión sistémica que incluye los riñones. Con el objetivo de mantener la presión de perfusión en órganos diana como el riñón, se produce la estimulación del sistema nervioso simpático, así como del sistema renina-angiotensina, a través de los barorreceptores y osmorreceptores. De esta forma, mediante una vasoconstricción sistémica y un incremento de la presión de filtración glomerular por medio de la vasoconstricción de la arteriola eferente, así como un aumento de la reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal, se garantiza la perfusión renal. Estos mecanismos compensadores que preservan la función renal condicionan, por medio de una vasoconstricción arterial y una sobrecarga líquida, un incremento de la carga cardiaca con un remodelado del ventrículo y un deterioro adicional de la función cardiaca. La progresiva disfunción cardiaca conduce a un daño renal por hipoperfusión renal.

Debemos destacar también los efectos deletéreos hipóxicos de la anemia sobre el riñón que presentan estos pacientes como consecuencia de la desnutrición. La progresiva hipoperfusión, acompañada de los efectos hipóxicos locales de la anemia, produce un daño tubular que, posteriormente, si se perpetúa, condicionará un daño glomerular (figura 1). En diferentes estudios clínicos<sup>3</sup> se ha demostrado esta interacción, que se conoce como síndrome cardiorrenal, mediante la determinación urinaria de enzimas y proteínas, como la NAG (N-acetilglucosamina) y la alfa-1-microglobulina, que reflejan un daño tubular, así como la aparición de microalbuminuria, que indica la presencia de una hiperfiltración glomerular.

La NAG es una enzima lisosomal presente en las células del túbulo proximal, de tal forma que su detección urinaria representa una alteración de integridad celular; en cambio, la alfa-

### TABLA 1

#### Causas de insuficiencia cardiaca en pediatría

- Cardiopatías
- Afecciones pulmonares
- Afecciones pericárdicas
- Infecciones
- Anemia
- Hipertensión arterial
- Diritmias
- Enfermedades musculares...
- Patología fetal
- Miocardiopatías
- Afecciones inflamatorias
- Tóxicos
- Hemangiomas/fístulas auriculoventriculares
- Hipocalcemia
- Hipoglucemia
- Tumores...

1-microglobulina es una proteína que se filtra libremente en el glomérulo y su reabsorción es tubular, de tal forma que su presencia en la orina indica una disfunción de las células del túbulo proximal. La reabsorción de alfa-1-microglobulina es un proceso que consume energía y oxígeno, por lo que la hipoxia puede reducir su absorción en ausencia de daño tubular. Estos biomarcadores, sobre todo la NAG, se elevan con mayor frecuencia en los pacientes con una CC cianógena, lo que conlleva un mayor daño tubular<sup>3,4</sup>.

El manejo de los síntomas y signos de la IC condiciona, ocasionalmente, la aparición de efectos deletéreos en la fisiología renal. No hay que olvidar que gran parte de la medicación usada en el tratamiento sintomático de estos pacientes tiene efectos nocivos renales, o bien su mecanismo de acción depende de un correcto estado del equilibrio hidroelectrolítico, que depende a su vez de una correcta función renal. Las medidas iniciales en el tratamiento de los pacientes con IC congestiva incluyen la restricción de fluidos y la mejora nutricional a través del uso de fórmulas concentradas hipercalóricas, con el fin de obtener un mejor pronóstico en la reparación quirúrgica. Además, estos pacientes presentan numerosos factores intercurrentes, lo que supone modificar las pautas alimentarias, la dosis de fármacos, la administración de fármacos complementarios para el tratamiento sintomático, etc.

#### Ductus arterioso persistente del prematuro

La persistencia del ductus arterioso supone el 10-15% de las CC del recién nacido a término. En el recién nacido prematuro la persistencia de este conducto plantea una problemática diferente, ya que se trata de un cortocircuito transitorio y fisiológico, hasta que comienza a causar problemas o se prevé que los pueda causar, y se convierte en patológico. La incidencia es de un 7-25% del total de recién nacidos pretérmino, con una correlación inversamente proporcional a la edad gestacional (del 20% en los menores de 1.500 g y hasta del 50% en los menores de 1.000 g)<sup>5-7</sup>.

El ductus arterioso es una de las estructuras (junto con el ductus venoso y el foramen oval) que utiliza la circulación fetal para derivar la sangre que se dirigirá a la circulación pulmonar con la función de oxigenarse, y conducirla hacia la placenta, que son los auténticos «pulmones» en el feto. Esta estructura se cierra de forma espontánea durante las primeras respiraciones del recién nacido, debido a la influencia del oxígeno sobre

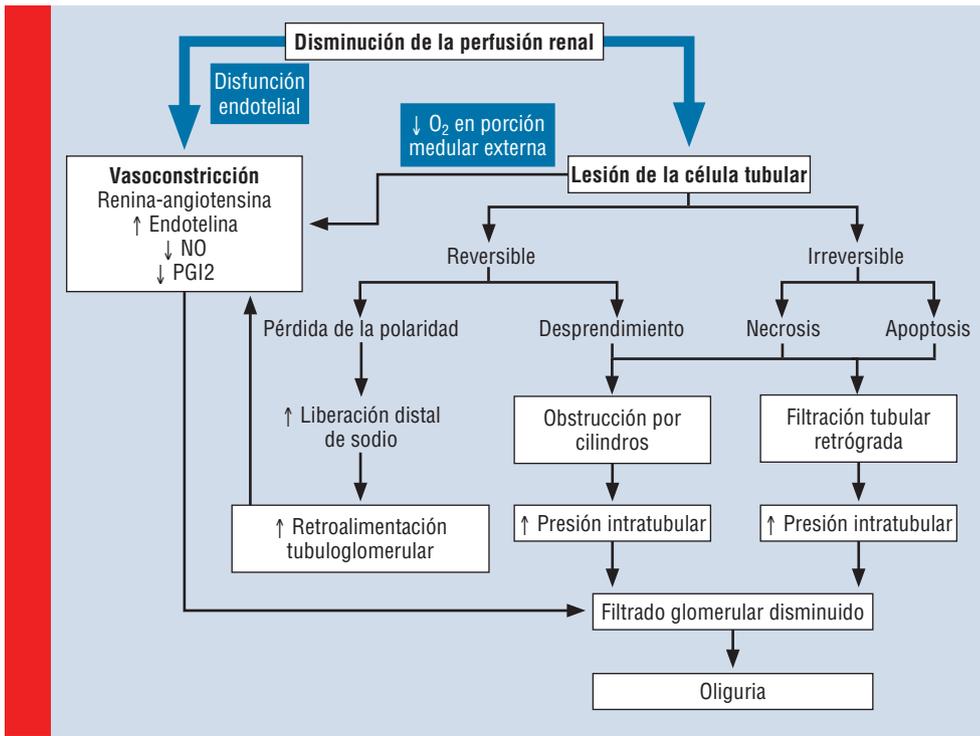


Figura 1. Fisiopatología del daño renal agudo

la pared vascular y al descenso en la concentración de prostaglandinas. Lo habitual es el cierre espontáneo del ductus arterioso en los recién nacidos a término antes de las 72 horas de vida y en los recién nacidos pretérmino antes de la primera semana de vida. Aunque las causas de persistencia de este conducto después de los primeros días de vida son desconocidas, se ha relacionado con la inmadurez del tejido ductal, la hipoxia perinatal y las anomalías estructurales en la pared vascular del ductus<sup>5,7</sup>.

Así, definimos como ductus hemodinámicamente significativo en el recién nacido pretérmino el que produce un importante «secuestro» de sangre de la circulación sistémica (robo diastólico), con el consiguiente aumento de riesgo de enterocolitis necrosante (robo de sangre intestinal), disfunción renal (transitoria o permanente), hemorragia intraperiventricular (inmadurez de la sustancia blanca periventricular asociada a un aumento del *turn-over* sanguíneo a dicho nivel), hemorragia pulmonar y displasia broncopulmonar (por la inmadurez pulmonar asociada al hiperflujo que produce el cortocircuito aortopulmonar del ductus con el descenso de las resistencias vasculares pulmonares), retinopatía de la prematuridad (por inmadurez retiniana asociada a la elevada sensibilidad a la hipoxia) e incluso mortalidad<sup>5,7,8</sup>.

La afectación renal de estos pacientes es una mezcla de muchos factores, como la hipoperfusión renal (debida al robo diastólico de sangre de forma sistémica), la inmadurez de los riñones propia de la prematuridad, la presencia de noxas externas, como las sepsis, la ventilación mecánica o los fármacos nefrotóxicos (antibióticos, diuréticos, inotrópicos...).

Es importante reseñar que el tratamiento médico empleado en la actualidad para el cierre del ductus arterioso persistente (DAP) es significativo en pacientes pretérmino, fundamentalmente con ibuprofeno e indometacina. La indometacina, un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, ha sido el tratamiento más utilizado en el cierre del DAP; sin embargo, a pesar de su eficacia demostrada, su uso se ha asociado a complicaciones debidas a la disminución de la perfusión cerebral, renal y mesentérica. En los últimos años han aparecido estudios que concluyen que el ibuprofeno, otro inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, era igual de eficaz en el cierre del DAP, pero con menores efectos hemodinámicos cerebrales, intestinales y renales. Aunque ambos fármacos son inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, enzima encargada de la síntesis de prostaglandinas, se ha observado que los dos tienen diferentes efectos hemodinámicos. Por un lado, se postula que de las dos isoenzimas conocidas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), la COX-1 sería la implicada mayoritariamente en la fisiología basal renal y, aunque las dos isoformas son inhibidas por el ibuprofeno y la indometacina, esta última sería más potente frente a la COX-1, de ahí su mayor efecto renal. No obstante, diversos artículos recientes señalan que el ibuprofeno también produce una alteración de la hemodinámica renal, y asocian la administración de este fármaco a un descenso del filtrado glomerular, debido a un descenso del número de nefronas tras el tratamiento<sup>5-8</sup>.

### Coartación de la aorta

La coartación de la aorta representa una de las más frecuentes, con una incidencia en torno a un 5% de las malformacio-

nes cardíacas congénitas. En los recién nacidos, su aparición asociada a IC implica un mal pronóstico; sin embargo, los pacientes con un menor grado de severidad pueden permanecer asintomáticos hasta la adolescencia o la edad adulta, y en ocasiones son diagnosticados de forma casual en controles sistemáticos de la presión arterial (PA). De hecho, la coartación de la aorta constituye una de las causas curables de hipertensión arterial (HTA) secundaria, por lo que es muy importante establecer un diagnóstico y un tratamiento precoces para evitar complicaciones potencialmente mortales, como la IC, la disección de la aorta, la hemorragia cerebral o el infarto de miocardio<sup>9,10</sup>.

Aunque clásicamente se especulaba que la coartación aórtica era una enfermedad localizada, el seguimiento de estos pacientes ha demostrado que se trata de una enfermedad sistémica con afectación difusa de la aorta en toda su extensión, así como de las arterias que nacen de ella; la presencia de una válvula aórtica bicúspide, la estenosis de las arterias renales, los aneurismas cerebrales o la poliquistosis renal son asociaciones muy comunes.

La HTA constituye uno de los principales problemas en los pacientes con coartación de la aorta intervenidos quirúrgicamente. Aunque en la mayoría de las ocasiones tras la intervención quirúrgica la PA del paciente mejora notablemente, en otras muchas, sobre todo cuando son intervenidos de forma más tardía, persiste una HTA sistólica con incremento de la presión de pulso, sobre todo durante el ejercicio físico. Los factores que intervienen en la persistencia de la HTA en los pacientes intervenidos quirúrgicamente son las anomalías estructurales y funcionales que disminuyen la compliancia de la pared arterial precoartación, así como la hipertrofia del ventrículo izquierdo con un estado de hipercontractilidad<sup>11-14</sup>.

En una revisión de pacientes sometidos a cirugía, se ha descrito una normalización de la PA en un 90% de los intervenidos durante la infancia, mientras que la HTA persiste en un 37% de los intervenidos después de los 20 años de edad y en un 50% después de los 40 años. Estos pacientes presentan una alteración de la función de conductancia arterial (propiedad elástica de las arterias), con respuestas anormales a las variaciones del flujo o a la administración de vasodilatadores, así como un aumento de la rigidez vascular limitada a la parte superior del cuerpo. La tasa de curación de la HTA disminuye de forma inversamente proporcional a la edad a la que se realiza la intervención<sup>12-14</sup>. Entre los factores de riesgo de muerte prematura por accidentes cerebrovasculares en estos pacientes, destacan la HTA y la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

El manejo de la HTA en pacientes intervenidos de coartación aórtica estará enfocado, en primer lugar, al cribado y el tratamiento de las obstrucciones residuales. Por otro lado, y de acuerdo con las guías 2008 de la ACC/AHA de CC en el adulto, la HTA debe ser controlada con fármacos como los bloqueadores beta, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angioten-

sina II. La elección del antihipertensivo debe estar en relación con el grado de coartación de la aorta y la presencia de insuficiencia aórtica. En los pacientes con HTA refractaria, puede ser útil emplear una combinación de ambos fármacos<sup>12-14</sup>.

Es muy importante realizar un seguimiento multidisciplinario de estos pacientes, ya que, aun con un éxito quirúrgico y ausencia de obstrucciones residuales, hay que controlar la PA mediante mediciones ambulatorias (MAPA) periódicas, así como realizar controles de otros factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad, la dislipemia, la resistencia a la insulina o la intolerancia hidrocarbonatada, evitar el tabaquismo y fomentar la realización de ejercicio físico aeróbico.

## Cardiopatías congénitas que cursan con cianosis

Múltiples CC pueden presentarse con cianosis o producirla; las más frecuentes son la transposición de grandes arterias (en la época neonatal o la lactante precoz) y la tetralogía de Fallot (en lactantes de entre 6 meses y 1 año de edad); además, cualquier cardiopatía con fisiología univentricular también puede producir cianosis, que se tratará en un apartado específico.

Las CC cianógenas están asociadas a malformaciones nefrourológicas más frecuentemente que el resto de cardiopatías. La incidencia de nefropatía en pacientes con CC cianóticas se ha estimado hasta en un 30% en diferentes estudios<sup>15-18</sup>. Esta incidencia está en clara relación con la duración de la cianosis y/o de la hipoxia. Así, hace años existía una mayor incidencia de daño renal en estos pacientes, debido al *timing* más tardío de las cirugías correctoras y al mayor número de cirugías paliativas iniciales, así como a la limitación de los medios técnicos y a la menor experiencia quirúrgica. Hoy día, debido a la cirugía de carácter corrector cada vez más precoz, así como a los avances técnicos y la mayor experiencia quirúrgica, estas alteraciones producidas por la cianosis prolongada apenas pueden verse, salvo en pacientes con cardiopatías con fisiología univentricular.

La hipoxia local crónica renal que padecen estos pacientes contribuye a una proliferación y una desdiferenciación de las células tubulares epiteliales y células mesangiales, así como a un incremento de la síntesis de la matriz extracelular, dando lugar a una esclerosis glomerular, que constituye el sustrato histológico fundamental en la patogenia y la progresión de la enfermedad renal crónica<sup>15,18,19</sup>. Por tanto, la patogenia del daño renal por cianosis (figura 1) se basa, fundamentalmente, en dos mecanismos: daño renal directo y policitemia secundaria con incremento de la viscosidad de la sangre, que condiciona un flujo plasmático renal disminuido compensado por una hiperfiltración glomerular por medio de una vasoconstricción de la arteriola eferente que garantiza el filtrado glomerular. No obstante, en ocasiones el descenso del flujo plasmático renal no puede compensarse por este mecanismo y, por tanto, disminuye el filtrado glomerular. Estos pacientes, sobre todo los no

TABLA 2

**Criterios de daño renal agudo****Criterios AKIN (Acute Kidney Injury Network)**

Estadio	Criterio basado en Cr o FG	Criterio basado en la diuresis
1	Creatinina $\times 1,5$ o $\downarrow \downarrow$ FG $>25\%$ o aumento de creatinina $\geq 0,3$ mg/dL	$<0,5$ mL/kg/h durante 6 h
2	Creatinina $\times 2$ o $\downarrow \downarrow$ FG $>50\%$	$<0,5$ mL/kg/h durante 12 h
3	Creatinina $\times 3$ o $\downarrow \downarrow$ FG $>75\%$ o aumento de creatinina $\geq 0,5$ mg/dL, si creatinina $>4$ mg/dL o inicio de depuración extrarrenal	$<0,3$ mL/kg/h durante 24 h o anuria 12 h

**Criterios pRIFLE (Acute Kidney injury Network)**

Estadio	Criterio basado en Cr o FG	Criterio basado en diuresis
R Risk	Creatinina $\times 1,5$ o $\downarrow \downarrow$ FG $>25\%$	$<0,5$ mL/kg/h durante 6 h
I Injury	Creatinina $\times 2$ o $\downarrow \downarrow$ FG $>50\%$	$<0,5$ mL/kg/h durante 12 h
F Failure	Creatinina $\times 3$ o $\downarrow \downarrow$ FG $>75\%$ FG $<35$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	$<0,3$ mL/kg/h durante 24 h o anuria 12 h
L Loss	Pérdida de la función renal persistente $>4$ sem	
E End-Stage Kidney Disease	Fracaso renal persistente $>3$ meses	

**Estadificación del daño renal agudo**

Estadio	Criterio basado en Cr o FG	Criterio basado en la diuresis
1	Creatinina $\times 1,5-1,9$ o aumento de creatinina $\geq 0,3$ mg/dL	$<0,5$ mL/kg/h durante 6-12 h
2	Creatinina $\times 2,0-2,9$	$<0,5$ mL/kg/h $\geq 12$ h
3	Creatinina $\times 3$ o aumento de creatinina $a >4$ mg/dL o inicio de depuración extrarrenal o en $<18$ años: $\downarrow \downarrow$ FG $<35$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	$<0,3$ mL/kg/h $\geq 24$ h o anuria $\geq 12$ h

Cr: creatinina; FG: filtrado glomerular.

intervenidos, tienen un riesgo elevado de presentar glomerulopatía en la segunda década de la vida, manifestada por una reducción del filtrado glomerular y la aparición de proteinuria<sup>19-22</sup>. Previamente al desarrollo del daño glomerular se produce una lesión tubular, incluso en la primera década de la vida, como se ha demostrado en diferentes estudios clínicos mediante la detección urinaria de proteinuria de origen tubular.

## Problemas renales relacionados con la circulación extracorpórea

Una de las causas más frecuentes de fallo renal agudo en las unidades de cuidados intensivos pediátricos de centros terciarios es la cirugía cardíaca. Para realizar las técnicas quirúrgicas en el interior del corazón, los cirujanos necesitan trabajar en un corazón sin sangre y quieto (sin latir). La CEC es una máquina

que hace las veces de corazón (impulsa la sangre a presión), pulmón (la oxigena) y riñón (la filtra), si es necesario. Para evitar la posibilidad de daños en algún órgano principal, sobre todo en los niños pequeños, se realiza además todo el proceso bajo hipotermia moderada o profunda.

Para proteger el corazón se administra una solución especial, denominada cardioplejía hemática, que proporciona oxígeno y otros factores sanguíneos al miocardio, quedando así bien protegido para poder contraerse al retirar la CEC. La CEC exige anticoagular la sangre para que ésta no se coagule en contacto con los tubos que van y vienen de la máquina; al finalizar, hay que neutralizar el anticoagulante para evitar las hemorragias postoperatorias. Durante la hipotermia y la CEC se produce una tendencia natural a la alcalinización del fluido extracelular. Actualmente, debido a las mejoras técnicas y tecnológicas, los tiempos de CEC son más cortos y, por tanto, el miocardio y el resto de órganos sufren menores daños<sup>23</sup>.

Los pacientes que precisan CEC pueden presentar una disfunción renal (tabla 2) como consecuencia del bajo gasto cardiaco y la hipovolemia. Además, también pueden desarrollar poliuria como consecuencia del uso de diuréticos y de la diuresis osmótica por glucosuria (hiperglucemia por estrés). Los objetivos en estos dos casos deben ser mantener una volemia efectiva que permita una adecuada perfusión renal, en los casos en que exista oliguria, y prevenir y tratar la acumulación anormal de agua y líquidos en terceros espacios hídricos o edemas funcionalmente trascendentes (cerebral y/o pulmonar)<sup>24</sup>.

El postoperado cardiaco pediátrico puede presentar además cuatro tendencias fundamentales: retención renal hidrosalina (por aumento de ADH y aldosterona), aumento de la permeabilidad capilar, disminución del tono vascular y alcalosis metabólica (lo más frecuente), por exceso de aportes de acetato en la nutrición parenteral o debido a los tratamientos con furosemida. En estos casos habrá que vigilar el mantenimiento de las concentraciones de glucosa y electrolitos en los rangos de seguridad fisiológica (aunque no sean estrictamente normales)<sup>23-25</sup>.

## Cardiopatías con corrección univentricular

El corazón univentricular, o con fisiología univentricular, es aquel en el cual sólo existe uno de los dos ventrículos, o sólo uno de ellos es viable funcionalmente hablando. Según las diversas variantes anatómicas, se siguen distintos tipos de intervenciones quirúrgicas, todas ellas de carácter paliativo. La filosofía de la cirugía univentricular es preservar el flujo sistémico y restringir el flujo pulmonar, con el fin de evitar una patología hipertensiva pulmonar que complicará las opciones terapéuticas en el futuro. Este tipo de cirugía, al ser de flujo continuo y no pulsátil, además de usar como «bomba» cardiaca una cámara del corazón no preparada para ello, como es la aurícula derecha, genera una serie de problemas debidos fundamentalmente a la estasis de sangre venosa en cualquiera de los sistemas dependientes de esta circulación, así como hipoxemia (debida a varios factores, como enfermedad pulmonar, desarrollo de colaterales por neoangiogénesis...) y arritmias cardiacas, sobre todo auriculares<sup>26</sup>.

Entre los problemas que se enumeran en la circulación univentricular definitiva, o tipo Fontan, encontramos la hipoxemia crónica, la disfunción hepática, la enteropatía pierde-proteínas, las arritmias, el elevado riesgo de trombosis, la disfunción renal, los problemas inmunológicos, la bronquitis plástica y la enfermedad pulmonar.

La disfunción renal de estos pacientes se produce generalmente a largo plazo, como consecuencia de varios factores, sobre todo la hipoxia crónica y sus consecuencias secundarias, produciendo un daño tubular y glomerular que, si no revierten, y junto a otros problemas como la enteropatía pierde-proteínas, conducen inevitablemente a un síndrome nefrótico<sup>26,27</sup>.

## Trasplante cardiaco pediátrico

La morbilidad renal del trasplante cardiaco se centra en tres patologías: la nefropatía postrasplante, la toxicidad renal de los inmunosupresores y la HTA. El riñón es el órgano diana cuya evolución hay que vigilar, debido a que tal vez haya sufrido mucho previamente al trasplante y, además, tiene que soportar la carga derivada de éste; de ahí la frase «esos viejos riñones en este nuevo corazón».

### Nefropatía postrasplante

Se trata de un problema relacionado fundamentalmente con la insuficiencia renal pretrasplante y el rechazo hiperagudo/agudo. Depende de varios factores, como el tiempo de CEC y la solución de cebado usada en ella, las alteraciones del ritmo (por anastomosis auriculares), el síndrome de bajo gasto y el uso de inotrópicos (pauta habitual con isoproterenol y dopamina), la presencia de hipertensión pulmonar (necesidad de uso prolongado de prostaglandinas y/u óxido nítrico), la volemia efectiva (hay que mantener un hematocrito superior al 27%), la HTA multifactorial de estos pacientes y las infecciones (mayor riesgo al inicio de la inmunosupresión). Puede precisar técnicas de depuración extrarrenal, aunque entre las estrategias de tratamiento la más importante es la prevención mediante un exquisito y riguroso manejo pretrasplante, el manejo de inotrópicos y la volemia con «juicio», una pauta de inmunosupresión adecuada y el ajuste de fármacos nefrotóxicos al filtrado glomerular del paciente<sup>28</sup>.

### Toxicidad de los inmunosupresores

Los inmunosupresores producen una vasoconstricción de la vasculatura renal aferente y de la circulación periférica, suprimiendo la vasodilatación dependiente del óxido nítrico, y promueven la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>; asimismo, producen alteraciones en la función renal, fibrosis renal y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>29</sup>.

En la fase aguda, la inmunosupresión debe realizarse de forma agresiva, para evitar el rechazo agudo/hiperagudo, y progresivamente para evitar los efectos deletéreos por la toxicidad de los inmunosupresores. En el tratamiento de mantenimiento tras la fase aguda se usan generalmente de forma combinada, y lo más común es el empleo de un anticalcineurínico (ciclosporina A o tacrolimus), un antiproliferativo (micofenolato mofetilo o azatioprina) y un corticoide (puede suspenderse entre los 6 y los 12 meses si no hay evidencia de rechazo).

Los fármacos de mayor riesgo de nefrotoxicidad son los anticalcineurínicos. La ciclosporina se inicia una vez que se compruebe una correcta función renal en el postoperatorio inicial. En caso de que el paciente presente una insuficiencia renal preoperatoria o perioperatoria, se debe retrasar su utilización. El tacrolimus se puede usar como alternativa a la ciclosporina como terapia inicial de mantenimiento, como sustituto de la ciclosporina en caso de rechazo repetido y como rescate en casos resistentes. Se inicia una vez que se compruebe una correcta función renal en el postoperatorio inicial. Hay que recor-

dar que los niveles del fármaco varían en función de la edad, la superficie corporal y la función renal, así como las múltiples interacciones farmacológicas que presentan debido a su metabolismo.

En estos pacientes habrá que monitorizar periódicamente tanto los niveles del fármaco como la función renal, valorando los niveles de creatinina, el aclaramiento de creatinina, los nuevos marcadores, como la cistatina, e incluso las pruebas de imagen como la eco-Doppler ante situaciones de insuficiencia renal aguda<sup>29</sup>. En casos de fallo renal, las estrategias de tratamiento deben tener como objetivo reducir las dosis de calcineurínicos y asociar micofenolato o inhibidores de la señal de proliferación (sirolimus/everolimus).

### Hipertensión arterial

Aproximadamente el 69% de los niños que sobreviven a los 8 años del trasplante cardiaco son hipertensos. Más del 50% de los trasplantados cardiacos pediátricos requieren tratamiento antihipertensivo durante las primeras semanas posteriores al trasplante, debido probablemente a los cambios fisiológicos agudos que tienen lugar como consecuencia de la intervención y el comienzo de la terapia inmunosupresora. La necesidad de tratamiento no es un dato predictor de la aparición posterior de HTA en estos pacientes, ya que la mayoría necesitan tratamiento durante un lapso menor de 1 año<sup>30</sup>.

Esta hipertensión tiene un origen no bien definido, y múltiples factores provocan su aparición, como el tratamiento con inmunosupresores, las alteraciones de los mecanismos de regulación de la homeostasis hidroelectrolítica (la distensibilidad de los grandes vasos es menor, el exceso de corticoides—tanto endógenos, por el estrés, como exógenos, por la medicación— elimina el descenso nocturno de la PA y la expansión del volumen extracelular, así como el aumento de los niveles del péptido natriurético auricular y la tendencia a la retención hidrosalina) y, por último, la denervación quirúrgica del corazón trasplantado, que podría alterar los reflejos cardiorrenales<sup>30</sup>.

Las estrategias de tratamiento en estos pacientes deben estar destinadas fundamentalmente a reducir/ajustar las dosis de calcineurínicos (valorar el cambio de medicación si se producen efectos adversos importantes), adecuarlas al filtrado glomerular y realizar registros ambulatorios de presión arterial (MAPA) con periodicidad anual en los pacientes estables y controlados; finalmente, en cuanto al tratamiento farmacológico, se emplean, en primer lugar, antagonistas del calcio, posteriormente IECA y, por último, diuréticos, preferiblemente del grupo de las tiazidas.

### Agradecimientos

Al Dr. Serafín Málaga Guerrero, por la iniciativa en la realización de este artículo de revisión y por su apoyo personal y científico durante todo este periodo.

Este artículo está basado en la ponencia presentada en el XXII Curso Internacional de Avances en Nefrología Pediátrica (Oviedo, mayo de 2012).

### Bibliografía

1. Agras PI, Derbent M, Ozcay F, Baskin E, Turkoglu S, Aldemir D, et al. Effect of congenital heart disease on renal function in childhood. *Nephron Physiol.* 2005; 99(1): 10-15.
2. Zheng J, Yao Y, Han L, Xiao Y. Renal function and injury in infants and young children with congenital heart disease. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(1): 99-104.
3. Eckardt KU, Bernhardt WM, Weidemann A, Warnake C, Rosenberg C, Weisener MS, et al. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. *Kidney Inter.* 2005; Supl: 46-51.
4. Awad H, El-Safty I, Abdel-Gawad M, El-Said S. Glomerular and tubular dysfunction in children with congenital cyanotic heart disease: effect of palliative surgery. *Am J Med Sci.* 2003; 325(3): 110-114.
5. Akima S, Kent A, Reynolds GJ, Gallagher M, Falk MC. Indomethacin and renal impairment in neonates. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19(5): 490-493.
6. Sutherland MR, Yoder BA, McCurnin D, Seidner S, Gubhaju L, Clyman RI, et al. Effects of ibuprofen treatment on the developing preterm baboon kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 302(10): 1.286F-1.292F.
7. Vieux R, Desandes R, Boubred F, Semama D, Guillemin F, Buchweiller MC, et al. Ibuprofen in very preterm infants impairs renal function for the first month of life. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(2): 267-274.
8. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwe W, Jaspers A, et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 1.945-1.949.
9. Fawzy ME, Fathala A, Osman A, Badr A, Mostafa MA, Mohamed G, et al. Twenty-two years of follow-up results of balloon angioplasty for discrete native coarctation of the aorta in adolescents and adults. *Am Heart J.* 2008; 156(5): 910-917.
10. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation.* 2008; 118(23): e714.
11. Dimitriu A, Nistor N, Condurache T, Brumariu O. The value of echocardiography for the assessment of the cardiac impairment in chronic renal failure in child. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2000; 104(4): 63-66.
12. Bullock RE, Amer HA, Simpson I, Ward MK, Hall RJ. Cardiac abnormalities and exercise tolerance in patients receiving renal replacement therapy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984; 289(6.457): 1.479-1.484.
13. Polson JW, McCallion N, Waki H, Thorne G, Tooley MA, Paton JFR, et al. Evidence for cardiovascular autonomic dysfunction in neonates with coarctation of the aorta. *Circulation.* 2006; 113: 2.844-2.850.
14. Divitiis M, Pilla C, Kattenhorn M, Zadinello M, Donald A, Leeson P, et al. Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta. Impact of early surgery. *Circulation.* 2001; 104 Supl I: 165-170.

15. Sahai A, Mei C, Schrier RW, Tannen RL. Mechanisms of chronic hypoxia-induced renal cell growth. *Kidney Int.* 1999; 56: 1.277-1.281.
16. Dittrich S, Haas NA, Buhner C, Muller C, Dahnert I, Lange PE. Renal impairment in patients with long-standing cyanotic congenital heart disease. *Acta Paediatr.* 1998; 87: 949-954.
17. Burlet A, Drukker A, Guignard JP. Renal function in cyanotic congenital heart disease. *Nephron.* 1999; 81: 296-300.
18. Inatomi J, Matsuoka K, Fujimaru R, Nakagawa A, Iijima K. Mechanisms of development and progression of cyanotic nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 1.440-1.445.
19. Fujimoto Y, Matsushima M, Tsuzuki K, Okada M, Shibata M, Yanase Y, et al. Nephropathy of cyanotic congenital heart disease: clinical characteristics and effectiveness of an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clin Nephrol.* 2002; 58(2): 95-102.
20. Hayabuchi Y, Matsuoka S, Akita H, Kuroda Y. Hyperuricaemia in cyanotic congenital heart disease. *Eur J Pediatr.* 1993; 152(11): 873-876.
21. Mace SE, Newman AJ, Liebman J. Impairment of urate excretion in patients with cardiac disease. *Am J Dis Child.* 1984; 138(11): 1.067-1.070.
22. D'Amico G, Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003; 12: 639-643.
23. Henke H, Eigsti J. Bypass injury: implications of cardiopulmonary bypass. *Nursing.* 2003; 21: 30-33.
24. Caldarone ChA. Hypothermia, circulatory arrest and cardiopulmonary bypass. *Med J.* 2002; 3(8).
25. Sirvinskas E, Andrejaitiene J, Raliene L, Nasvytis L, Karbonskiene A, Pilvinis V, et al. Cardiopulmonary bypass management and acute renal failure: risk factors and prognosis. *J Perfusion.* 2008; 23(6): 323-327.
26. O'Donnell CP, Lanzberg MJ. The ("failing" Fontan circulation. *Prog Pediatr Cardiol.* 2002; 16(1): 105-114.
27. Deal BJ, Jacobs ML. Management of the failing Fontan circulation. *Heart.* 2012; 98: 1.098-1.104.
28. Herlitz H, Lindelöw B. Renal failure following cardiac transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(3): 311-314.
29. Reddy SC, Laughlin K, Webber SA. Immunosuppression in pediatric heart transplantation: 2003 and beyond. *Pediatr Congenital Heart Dis.* 2003; 5(5): 417-428.
30. Roche S, O'Sullivan J, Kantor P, et al. Hypertension after pediatric cardiac transplantation: detection, etiology, implications and management. *Pediatr Transplant.* 2010; 14(2): 159-168.