

Conferencia

Cuidados y problemas en el niño trasplantado a corto y medio plazo en Atención Primaria

J. BUENO, C. RAMIL, A. SÁNCHEZ, A. SOLAR, C. MEDRANO, L. GARCÍA ALONSO

Unidad de Trasplante Pediátrico. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo

INTRODUCCIÓN

Los trasplantes de órganos en Pediatría son actualmente un tratamiento eficaz para patologías irreversibles de ciertos órganos esenciales para la vida. Existen también otras indicaciones, como la mejora de la calidad de vida, cuando los beneficios del trasplante sobrepasan ampliamente los riesgos de la intervención y del tratamiento inmunosupresor. (ej riñón).

El manejo clínico del niño sometido a un trasplante de órganos es complejo. Necesita de un equipo multidisciplinar, y una vez dado de alta, de una estrecha colaboración con el pediatra de atención primaria responsable del niño, para poder ofertar todos los cuidados que estos niños requieren.

A nivel nacional, los niños suponen solo entre el 3 y el 10% de la población total de pacientes trasplantados, y varía según injerto. Las supervivencias tanto del paciente y del injerto dependen de los centros que realizan el trasplante, órganos, edad, enfermedad de base y retrasplante. A 5 años, son mejores en riñón, hígado y corazón (variable entre el 60 y 90%), y disminuye sustancialmente en el trasplante pulmonar (menores del 50%). De interés, existen pacientes trasplantados en edad pediátrica con supervivencias superiores a los 30 años, esencialmente en riñón e hígado. En centros pediátricos contrastados, la supervivencia de los receptores de trasplantes hepáticos es superior al 80% a los 10 años.

INMUNOSUPRESION

Para evitar el rechazo, los pacientes trasplantados van a necesitar tratamiento inmunosupresor de por vida. No obs-

tante, hay descritos receptores de trasplantes hepático pediátrico que han alcanzado un estado libre de inmunosupresión sin desarrollar rechazo. Los protocolos de inmunosupresión son variables, y dependen fundamentalmente del tipo de órgano trasplantado, y de los distintos centros. Los principales inmunosupresores utilizados son el tacrolimus y la ciclosporina, que inicialmente se asocian a esteroides, y en ocasiones a una droga de tercera línea como mofetil micofenolato o azatiopina. Aunque cada vez más en desuso por sus graves efectos adversos y su potencia, en algunos tipos de trasplantes y ciertos centros utilizan inducción con anticuerpos monoclonales (OKT3), o policlonales (ATGAM). Estos están siendo reemplazados por anticuerpos monoclonales humanizados o quiméricos menos tóxicos que bloquean selectivamente los receptores de la interleukina 2. Otro fármaco que recientemente se ha añadido a este arsenal terapéutico y ha demostrado ser efectivo en trasplante renal es la Rapamicina.

Los niños por su metabolismo acelerado suelen precisar dosis más altas que los adultos de tacrolimus o ciclosporina. Las características farmacocinéticas de ambos varían ampliamente entre individuos. Es imprescindible la monitorización de sus niveles en sangre para alcanzar rangos terapéuticos adecuados y evitar niveles bajos que favorecen el rechazo, o niveles altos que favorecen el desarrollo de infecciones oportunistas y de efectos adversos del fármaco. La alimentación interfiere con su absorción y hay que administrarlos fuera del horario de comidas.

El riesgo de rechazo es mayor durante los primeros meses postrasplante y disminuye con el transcurrir del tiempo. Por ello, inicialmente se precisa mayores dosis de

inmunosupresión. Posteriormente esta necesidad decae. Los protocolos de su disminución dependen del centro trasplantador y el tipo de órgano trasplantado. Una ventaja del tacrolimus sobre la ciclosporina es la posibilidad de destete de esteroides en un plazo razonable de tiempo. La suspensión del micofenolato o azatriopina vendrá determinada por la ausencia de rechazo.

Tanto el tacrolimus y la ciclosporina, presentan un rango amplio de efectos adversos, muchos de ellos comunes. La neurotoxicidad no es infrecuente, desde temblor y cefaleas a crisis convulsivas, más manifiestos inicialmente. También la toxicidad renal, con aumento de la creatinina sérica y que ocasionalmente puede conllevar a fallo renal. Desde el punto de vista metabólico los trastornos hidroelectrolíticos como la hiperpotasemia o hipomagnesemia son frecuentes. La diabetes es rara en la población pediátrica, pero no la hiperglucemia, con mayor incidencia en el postrasplante inmediato y cuando se utiliza conjuntamente con dosis altas de esteroides. También pueden producir hipercolesterolemia e hiperuricemia. Desde el punto de vista cardiovascular, destaca la hipertensión, precisando un número no desdeñables de niños fármacos antihipertensivos. También están descritos diarrea y náuseas. Desde el punto de vista hematológico, la incidencia de anemia es importante. Los efectos estéticos son más pronunciados en la población a la que se le administra ciclosporina, de especial importancia la hiperplasia gingival y el hirsutismo, si bien la alopecia es común a los dos fármacos.

Los efectos adversos de los esteroides son conocidos y no vamos a incidir en ellos. Para finalizar, el micofenolato y la azatriopina deprimen la médula ósea y pueden disminuir las tres series sanguíneas. También es importante resaltar la toxicidad del micofenolato sobre el aparato digestivo.

Es de gran importancia conocer no sólo los efectos adversos de estos medicamentos, sino sus múltiples interacciones con otros fármacos. Tanto el tacrolimus como la ciclosporina tiene una metabolización hepática, en el citocromo P450, que es una vía metabólica común para otros fármacos de uso frecuente en Pediatría y que pueden modificar los niveles de estas drogas. Así fármacos como eritromicina, diltiazem, cimetidina, fluconazol, itraconazol, ketaconazol y verapamilo entre otros incrementan sus niveles. Y fármacos como fenobarbital, fenitoína, carbamacepina, rifampicina los disminuyen. Es recomendable pues, antes de adminis-

trar un medicamento informarse de si puede interferir con ellos.

RECHAZO

Es la complicación inmunológica más frecuente y produce disfunción del injerto. Puede ser silente, pero más frecuentemente se acompaña de síntomas generales. El rechazo agudo está mediado por los linfocitos T y se desencadena cuando el sistema inmunitario del receptor reconoce al injerto como extraño. Los linfocitos T son las células diana de los principales inmunosupresores. Se trata incrementando los niveles de inmunosupresión y con bolos de esteroides. Si son resistentes se utilizan anticuerpos monoclonales como OKT3.

El rechazo crónico tiene un mecanismo no bien dilucidado, y se cree que hay una implicación de la inmunidad humoral, además de la inmunidad celular. Es de mal pronóstico, y habitualmente se trata con aumento de los niveles de inmunosupresión. Su incidencia ha disminuido desde la introducción del tacrolimus. Por ello, si el paciente está siendo tratado con ciclosporina se suele convertir a tacrolimus.

En el trasplante hepático el rechazo se suele manifestar con fiebre, hepatomegalia y aumento de las enzimas hepáticas. Si existe ictericia puede ser un signo de rechazo avanzado. El rechazo crónico a nivel histopatológico se caracteriza por ausencia o disminución de los ductos biliares. Si este es muy severo puede ser necesario el retransplante.

En el trasplante cardiaco no existen parámetros bioquímicos de rechazo y su diagnóstico por tanto es difícil. Generalmente cuando produce sintomatología, el rechazo ya es moderado-severo. La fiebre es un signo inespecífico; puede manifestarse con arritmias y sintomatología de insuficiencia cardiaca. El diagnóstico es ecocardiográfico y se confirma por biopsia cardiaca. El rechazo crónico, desde el punto de vista histológico se manifiesta como una arteriopatía obstructiva de los vasos coronarios. Como el corazón trasplantado es un órgano denervado, esa arteriopatía puede ser silente, y su diagnóstico es realizado por angiografía. Una forma de presentación puede ser un cuadro sincopal e incluso la muerte súbita. El tratamiento del rechazo crónico es el retransplante.

En el trasplante renal los síntomas de rechazo son fiebre, malestar, dolor en la zona del injerto, edema de miem-

bros y disminución de la diuresis. Los parámetros bioquímicos indican disfunción renal con aumento de los niveles de urea y creatinina. El diagnóstico se realiza con biopsia percutánea.

En el trasplante pulmonar la sintomatología de rechazo también es inespecífica, y puede haber fiebre, fatiga, tos, cierto grado de dificultad respiratoria y tendencia a la hipoxemia. La Radiografía de tórax no suele ser útil, por permanecer alterada en la mayoría de los pacientes en el primer mes postrasplante. La broncoscopia con biopsia transbronquial es el método diagnóstico de elección. A nivel histológico, el rechazo pulmonar crónico se manifiesta como bronquiolitis obliterante, y es la mayor causa de morbi-mortalidad del trasplante pulmonar pasados los primeros 3 meses postrasplante.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

El tratamiento inmunosupresor necesario para evitar el rechazo, altera la respuesta inmune y favorece el desarrollo de infecciones. Estas se pueden dividir en tres tipos dependiendo del tiempo transcurrido desde el trasplante.

Infecciones precoces (primer mes): El 90% de las infecciones suelen ser bacterianas o micóticas, y suelen estar relacionadas con la cirugía y la necesidad de instrumentación-monitoreo invasiva de estos pacientes.

Infecciones intermedias (entre 1º y 6º mes): suelen manifestarse las infecciones virales transmitidas por el órgano. Es más frecuente en receptores con serología negativa a CMV y EBV, que reciben órganos de donantes con serología positiva.

La Infección por CMV es la más frecuente, superando su incidencia el 50%. Puede ser primoinfección, en los niños con serología negativa previa al trasplante, y es más virulenta, o reinfección por la reactivación del virus que permanecía en estado latente. Ocasionalmente se puede transmitir por transfusiones. La sintomatología de la infección por CMV puede ser inespecífica, aunque tiene predilección a manifestarse en el órgano transplantado. Se puede manifestar como hepatitis, neumonitis, gastroenteritis, coriorretinitis, incluso encefalitis o enfermedad sistémica aguda. Son frecuentes la leucopenia y la trombocitopenia. Un método de diagnóstico rápido es la detección en sangre periférica por inmunofluorescencia del antígeno CMV-pp65. Las

pruebas serológicas pueden estar alteradas por el estado de inmunosupresión. En ocasiones el diagnóstico se realiza por biopsia tisular, encontrando las típicas inclusiones citomegálicas. El CMV tiene especial afinidad por el endotelio, y en los receptores de injertos cardiacos facilita la aterosclerosis precoz. El tratamiento es Ganciclovir intravenoso.

En niños inmunodeprimidos, el virus Epstein Barr, pueden producir desde infecciones tipo mononucleosis infecciosa, hasta verdaderos linfomas. Su incidencia es mayor en niños que en adultos, y varía según el órgano transplantado, protocolo de inmunosupresión y hospitales. En el trasplante renal, cardiaco y hepático varía entre 9-14%. Como factores de riesgo más relevantes para desarrollar infección por Epstein Barr destacan serología negativa pretrasplante y niveles altos de inmunosupresión. Deberá descartarse en pacientes con sangrado digestivo, y si hay sospecha es mandatorio la realización de endoscopia digestiva con biopsia. Si se confirma el diagnóstico, hay que realizar TC toraco-abdominal para valorar el grado de diseminación de la enfermedad. Su tratamiento pasa por la reducción de la inmunosupresión, para permitir recuperar a los linfocitos T que es el principal mecanismo de defensa. También pueden utilizarse antivirales. A veces es necesaria la quimioterapia. Nuevos avances en su tratamiento es el uso de anticuerpo monoclonales anti-CD20.

La infección por *Pneumocystis carinii* es poco frecuente pero muy grave. Los pacientes sometidos a trasplante deberán recibir de por vida profilaxis con trimetropin sulfametoxazol.

Infecciones tardías (Después de los 6 meses): El riesgo de infección disminuye con el tiempo al disminuir la inmunosupresión. Suelen ser producidas por gérmenes de la comunidad (influenza, parainfluenza, adenovirus, sincicial respiratorio). Estas infecciones no suelen ser graves si se producen un tiempo prudencial tras el trasplante, pero si se producen de forma precoz tienen una alta morbi-mortalidad. Existe una incidencia mayor de bronconeumonía y sobreinfección bacteriana que en la población normal.

El contacto de un niño transplantado con un niño con varicela, obliga al aislamiento y observación. Deberá administrarse gammaglobulina hiperimmune antes de 72 horas tras el contacto, pues modifica la enfermedad de forma favorable en el 75% de los pacientes. Cuando se produce varicela, más frecuente en niños pequeños, puede ser una enfer-

medad grave con encefalitis, fallo hepático, neumonitis y coagulación intravascular. En los niños mayores puede producirse herpes zoster. Se deberá tratar con Aciclovir intravenoso.

Entre de los problemas más comunes que se puede encontrar un pediatra de atención primaria en el seguimiento de los pacientes trasplantados son la fiebre y la diarrea. En la fiebre, si no se encuentra una causa infecciosa específica, hay que descartar que el origen sea inmunológico (rechazo). Se valorará la realización de cultivos y pruebas de imagen, o estudios bioquímicos que puedan orientar a una disfunción del injerto como test hepáticos o de disfunción renal. En esta situación lo mejor es una comunicación fluida con el centro trasplantador y realizar un manejo clínico conjunto, valorar si este manejo se puede realizar en atención primaria o hay que trasladar al paciente a un centro especializado, pues puede ser necesario la realización de una biopsia del órgano.

La diarrea es un problema relativamente frecuente en estos niños, muchas de ellas autolimitadas. Su etiología es variada destacando el origen infeccioso (vírico o bacteriano), alergias alimentarias, y efectos secundarios de determinados fármacos (ej mofetil micofenolato). Si es infecciosa se administrará el tratamiento específico. Es importante reseñar que interfiere con los niveles de inmunosupresión, por aumento o disminución en la absorción de los fármacos, pudiendo por tanto favorecer el rechazo o sobreinmunosupresión. Si la diarrea es profusa habrá que evitar la deshidratación mediante fluidos intravenosos para preservar la función renal y disminuir la nefrotoxicidad de los inmunosupresores.

VACUNACIONES

La morbilidad y mortalidad por enfermedades inmunoprevenibles tiene especial importancia en pacientes inmunodeprimidos, incluidos los trasplantados. La necesidad de inmunización de los pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos se basa en la supresión del sistema inmune. En este contexto cobra especial importancia la vacunación pre-trasplante para reducir el riesgo de infección en los primeros meses post-trasplante; y tras el trasplante, para reducir el riesgo infeccioso a largo plazo. Así mismo se debe informar a los convivientes del pacien-

te sobre las recomendaciones de vacunación de los mismos, para reducir el riesgo de transmisión de infecciones de los familiares al paciente.. Es importante reseñar que:

- Como norma general están contraindicadas las vacunas de virus vivos (triple vírica) en niños trasplantados.

Los pacientes trasplantados se ven con frecuencia afectados por graves complicaciones de la gripe.

- El trasplante de órganos sólidos se está evidenciando como uno de los mecanismos de transmisión de la hepatitis B. Se realizará serología pre y post-vacunal.
- El padecimiento de una hepatitis A en pacientes hepatópatas, se presenta con un mayor riesgo de hepatitis fulminante, por lo que la prevención mediante la inmunización de estos pacientes está indicada.
- La vacunación frente a Haemophilus Influenza B (Hib) está incluida en el calendario de vacunaciones infantiles y recomendada en pacientes inmunodeprimidos. El momento óptimo de vacunación es cuando tiene lugar la incorporación en el programa de trasplante.

En definitiva, pretrasplante, en niños menores de 14 años se actualizará el calendario de vacunaciones infantiles, excepto las vacunas vivas, complementado con la vacunación antineumocócica (si <de 2 años 7-valente conjugada) y antigripal. La vacunación contra la varicela se realizará tras estudio serológico negativo de pacientes sin antecedentes clínicos y 4-6 semanas pretrasplante. Se tendrán en cuenta las dosis previas recibidas para alcanzar la primovacuna de las vacunas DTP (3 dosis); Hib (de 1 a 3 dosis según los meses de inicio); HB (3 dosis); Polio (3 dosis); Neumocócica (de 1 a 3 dosis según los meses de inicio de la vacunación); Meningocócica (2-3 dosis según edad de inicio de la vacunación) y 1 dosis de TV y de Varicela (a partir de los 9 meses de edad, 1 dosis hasta los 13 años) en menores de 18 meses. En los mayores de 18 meses, si el calendario está incompleto, se actualizará, y complementará con las vacunas antineumocócica, varicela y antigripal. Se intentará, con el fin de asegurar la mejor respuesta inmune, que el plazo mínimo desde la aplicación de las vacunas al trasplante sea de 14 días.

Tras el trasplante la inmunización se llevará a cabo una vez se reduzca el tratamiento inmunosupresor (6 meses para las vacunas HB, Pneumocócica, Meningocócica, Hib, DTP,

IPV y 1 año para la gripe). La respuesta inmune frente a la hepatitis B, el tétanos-difteria y la vacuna neumocócica es menor en trasplantados, pero puede asegurar una respuesta protectora en un porcentaje aceptable.

NUTRICION Y CRECIMIENTO

Los niños candidatos a trasplantes suelen presentar diversos grados de desnutrición por su enfermedad crónica. La desnutrición es un factor que incrementa la morbilidad y mortalidad postrasplante, y además condiciona una alteración del crecimiento y desarrollo. Son pacientes que suelen precisar nutrición enteral y/o nutrición parenteral previa y posterior al trasplante. Se deberá tener en cuenta no solo lo un aporte calórico adecuado sino también los suplementos vitamínicos y de oligoelementos. A veces desarrollan cuadros de alergia alimentaria. En pacientes mayores, inicialmente se comienza con dieta de olla, y posteriormente se normaliza.

Uno de los objetivos en estos pacientes es conseguir una restitución del crecimiento y desarrollo según su potencial. El crecimiento lineal coadyuva a una mejor situación emocional y a la reintegración más precoz en las actividades normales del niño. Los niños receptores de corazón e hígado suelen recuperar su tasa de crecimiento entre los 6-24 meses postrasplante, aunque en ocasiones se mantienen en el límite bajo por causas diversas: edad al trasplante, situación previa, tratamientos farmacológicos etc. Una de las ventajas de utilizar tacrolimus sobre la ciclosporina es el destete de esteroides, disminuyendo el impacto negativo que estos últimos tienen sobre el crecimiento. La hormona de crecimiento puede utilizarse de forma exitosa en algunos casos, aunque incrementa la incidencia de rechazo.

EJERCICIO

Una vez que el niño se trasplante y comienza a superar los efectos de la enfermedad crónica y la malnutrición, los niños se vuelven más activos y enérgicos. Como norma general deberán evitarse los deportes de competición en los primeros 6 meses postrasplante. Los pacientes que reciben esteroides pueden desarrollar osteoporosis y presentan mayor riesgo de fracturas.

ESCOLARIZACION

La incorporación a las actividades escolares se debe realizar de forma paulatina y no antes del tercer mes del trasplante. Es de gran importancia una información detallada a los profesores para que conozcan la situación del niño y las necesidades de medicación en el horario escolar. Habitualmente se procura que los medicamentos que toman coincidan con el horario extraescolar. Es importante el ambiente epidemiológico, y se deberá consultar al médico ante cualquier contacto con niños con varicela u otras infecciones.

INTEGRACIÓN PSICOSOCIAL Y ADAPTACIÓN FAMILIAR

Estos niños tienen en general algún grado de disminución de interacción social, en parte por el hospitalismo, absentismo escolar por recaídas, e hiperprotección. Es importante el apoyo psicológico y social familiar para conseguir una integración del niño. Los problemas más frecuentes detectados en niños sometidos a trasplante son una mayor tendencia a depresión, ansiedad, baja autoimagen, y dificultad para hablar de sus sentimientos.

La necesidad de administrar una gran cantidad de medicamentos diferentes, con horarios distintos, en el postrasplante inmediato es fuente de un aumento de estrés en la familia. Ya que no es posible reducir el tratamiento se deberán ajustar los horarios y las dosis de forma que sea más fácil e interfiera menos en la vida doméstica.

ADOLESCENTES

Los adolescentes trasplantados merecen atención especial. Se produce un distanciamiento emocional de los padres propio de la edad (fase de "rebeldía") y adquiere gran importancia la imagen corporal. Muchos de estos niños dejan de tomar el tratamiento, en parte por los efectos adversos de los fármacos en la imagen corporal favoreciendo el rechazo. En este grupo de edad hay un pico de mortalidad atribuible al incumplimiento del tratamiento. Es importante prevenir y detectar este problema y ofrecer apoyo psicológico, teniendo en cuenta que suele ser frecuente las recaídas. Por otro lado la influencia del medio social (amigos, pandilla) es muy grande, y en una época en la que aumen-

ta el riesgo de iniciación en prácticas no saludables como consumo y abuso de drogas como el alcohol. También se inicia la actividad sexual, en muchas ocasiones sin protección incrementándose el riesgo de infecciones de transmisión sexual. Es importante la educación sobre sexualidad y consumo de drogas.

CUIDADO DENTAL Y OFTALMOLÓGICO

Los niños trasplantados deben tener hábitos adecuados de higiene bucal. La familia deberá realizarlo en los niños más pequeños, y en los niños mayores se deberán realizar revisiones dentales una vez cada 6 meses. La prevención de candidiasis oral se realiza con la administración de nistatina mientras reciba esteroides. Cualquier manipulación instrumental dental deberá recibir profilaxis antibiótica. Los niños que recibe ciclosporina tiene riesgo de hiperplasia gingival que en ocasiones precisará gingivectomías, y aparatos bucales de ortodoncia,. Los ojos se deberán revisar periódicamente por el riesgo de catarata y glaucoma asociado a la administración de esteroides

ANIMALES

No existe contraindicación para la presencia de animales domésticos en el domicilio siempre que el animal esté correctamente vacunado y desparasitado, limpio y con control veterinario. Es importante el lavado de manos previo y posterior al contacto directo con el animal, y deberá evitarse el contacto con los fluidos corporales, sobretodo con los gatos por el riesgo de transmisión de toxoplasmosis.

EMBARAZO

El embarazo es posible, y se considera de alto riesgo, pues tienen mayor tasa de hipertensión, preeclampsia, dia-

betes gestacional y de prematuridad. No se aconseja el embarazo en los primeros 2 años tras el trasplante.

SUMARIO

El número y las indicaciones de trasplantes pediátricos ha crecido enormemente en los últimos años. Un mejor conocimiento de los mecanismos inmunológicos que causan el daño al injerto, una mejor prevención y manejo clínico de las complicaciones ha hecho del trasplante un tratamiento con resultados más que óptimos. Los fármacos inmunosupresores poseen numerosos efectos adversos. El desarrollo de nuevos inmunosupresores más específicos, y menos tóxicos es prioritario. La interacción entre el equipo trasplantador y los pediatras de atención primaria es esencial para un adecuado seguimiento y control de estos pacientes. El futuro de estos pacientes es su reincorporación a la sociedad realizando una vida prácticamente normal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jain A; Fung F. Cyclosporin and tacrolimus in clinical transplantation. *Clin Immunother* 1996; 5(5):351-373.
2. J. Bueno. El niño trasplantado en el nuevo siglo. Futuro de los trasplantes en pediatría. *Ann Esp Pediatr* 2000; 52(supl 5):510-517,
3. Morris RE. Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Kidney Int.*1996; Suppl.53: S26-S38.
4. Kosmach B, Webber SA, Reyes J. Care of pediatric solid organ transplant recipient. *Pediatr Clin Noerth Am* 1998; 45(6):1395-1418.
5. Green M. Viral infections and pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2002; 5(6): 398-405.
6. Avery RK, Ljungman P. Prophylactic Measures in the solid-organ recipient before transplantation.; *Clin Infect Dis* 2001; 33(Sppl1):S15-S21.
7. Burroughs M, Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates. *Clin Infect Dis* 2000; 30:857-69.