

Reflexiones sobre los trasplantes. Problemas de los trasplantes pediátricos en México. ¿Una política que se debe estimular o se debe regular?

Dr. Carlos Robles Valdés,* Dra. Nelly Altamirano Bustamante**

Lo que todo pediatra debe saber y cómo orientar e informar a los padres de un niño sobre si debe y puede ser trasplantado.

En los medios de comunicación aparece cotidianamente la publicidad de campañas de donación de órganos y tejidos para diversos fines, haciendo énfasis en que para muchas personas con enfermedades crónicas en fase terminal o defectos congénitos, es la única forma de seguir viviendo o de mejorar su calidad de vida por no tener un tratamiento óptimo o por estar bajo tratamiento que no resuelve completamente su patología de base, como la insuficiencia renal crónica terminal en diálisis.

Excluidos de esta lista están los trasplantes de tejidos como la sangre y sus derivados, las córneas y el tejido óseo. Cuando se cumplen todas las normas para su obtención y se analizan para descartar enfermedades como SIDA, hepatitis, paludismo, etc. son bien tolerados y no requieren medicamentos inmunosupresores; el tejido injertado o transfundido sólo permanece en el cuerpo temporalmente mientras es sustituido o reemplazado.

Se insiste en que debe existir una cultura altruista para la donación de órganos porque en Estados Unidos y en México hay una "lista de espera" para recibir un trasplante para muchas personas que están en riesgo

inminente de morir. Pocas veces se menciona el "lado oscuro" de este recurso y los problemas que enfrentan los pacientes, sus familiares y la sociedad. Esta demanda en EE.UU. parece haberse estabilizado en los últimos cinco años, en tanto en México parece ir en aumento, aunque el número de trasplantes efectuado es menor al 10% de los necesarios. En la edad pediátrica son minoría.

Esto ha provocado que la población general en especial los familiares de las personas afectadas perciba que hay una solución para casi todos los padecimientos graves y crónicos; que la base del problema radica en la falta de donadores. Por tanto, que si se contara con suficientes donadores, desaparecería el problema de las personas afectadas.

Por estas razones es importante reflexionar y analizar estas cuestiones. En este artículo abordaremos los problemas médicos más frecuentes de los trasplantes especialmente en pediatría.

No se mencionan las dificultades que conlleva la donación; los peligros potenciales para el donador en caso de que el injerto no sea de cadáver o de personas con muerte cerebral o de donador vivo relacionado; los problemas del manejo de los órganos-tejidos; las complejidades quirúrgicas; el porcentaje de falla o rechazo en el período postrasplante inmediato y el porcentaje de sobrevida del trasplante a mediano y a largo plazo.

El porcentaje de sobrevida a un año en edades pediátricas ha mejorado considerablemente y alcanza entre 70 y 95%. Esto no evita la necesidad del control médico y la necesidad de administrar medicamentos de por vida para evitar el rechazo. Estos medicamentos, independientemente de su costo y toxicidad, implican el riesgo de sufrir desde problemas cosméticos leves, hasta serias consecuencias de crecimiento,

* Jefe del Departamento de Especialidades Médicas

** Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología
Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Carlos Robles Valdés. Departamento de Especialidades Médicas. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel: 10 84 55 20 E-mail: macarcal@hotmail.com
Recibido: mayo, 2004. Aceptado: junio, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

osteoporosis, gota y alteraciones en la reproducción. Tampoco se mencionan los problemas en niños y adolescentes, como la inconstancia, la suspensión o la falta de adhesión al tratamiento, lo que incide en la calidad de vida y la adaptación al mundo en la niñez y en la vida adulta en caso de larga sobrevivencia del injerto.

Atkinson informa los resultados a largo plazo de 129 trasplantes de hígado con evolución en tres períodos de acuerdo al tipo de inmunosupresión de la época: un seguimiento de 16 años en 116 menores de 18 años. En el primer período (1984-1989) la sobrevivencia fue 69%; en el segundo (1989-1993), de 87%; en el tercero (1994-1999), de 93%. El promedio de estancia hospitalaria después del trasplante en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de seis días; la estancia total fue de 38 días. Las complicaciones fueron: quirúrgicas, 40; pulmonares, 40; bacteremia, 74; infección de vías urinarias, 49; candidiasis, 20; citomegalovirus, 17; episodios de rechazo agudo controlable, 82; hipertensión arterial temprana, 96. Las principales causas de muerte fueron: por rechazo, cinco; por disfunción primaria, dos; septicemia, citomegalovirus y edema cerebral, dos de cada uno.

Complicaciones leves y cosméticas.

Las principales, secundarias al uso de inmunosupresores son alopecia, hirsutismo e hiperplasia gingival. Son potencialmente previsibles y tratables; sin embargo, son causa de inconstancia al tratamiento, sobre todo en adolescentes.

Alopecia. Se presenta en cerca del 11% de los pacientes con trasplante renal tratados con tacrolimus. Es infrecuente con ciclosporina. Se puede asociar a estrés del trasplante (efluvio telogénico). Al disminuir la dosis mejora el problema.

Hirsutismo. La ciclosporina produce un porcentaje elevado de complicaciones cosméticas. Puede presentarse en 20% de los pacientes con trasplante renal; es raro con el tacrolimus. Se agrava con dosis elevadas de esteroides y con el uso concomitante de minoxidil.

Hiperplasia gingival. Es efecto de la ciclosporina; ocurre en 10 a 15% de los pacientes con trasplante renal. Se agrava por higiene bucal deficiente y el uso simultáneo de bloqueadores de canales de calcio. Es independiente de la dosis; no responde a su

disminución. Aumenta el riesgo de infecciones. En ocasiones es necesario cambiar a tacrolimus y usar azitromicina o metroimidazol.

Las morbilidades complejas graves o fatales se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Morbilidad y mortalidad por complicaciones complejas. Requieren tratamiento y pueden llevar a la muerte

1. Toxicidad propia de los inmunosupresores
2. Detención del crecimiento y desarrollo
3. Infecciones
4. Osteoporosis, osteonecrosis
5. Hiperparatiroidismo secundario o terciario
6. Hiperuricemia
7. Hiperlipidemia
8. Embarazo, problemas reproductivos, infertilidad, efecto teratogénico en el feto de madre trasplantada
9. Diabetes secundaria al trasplante
10. Disfunción renal crónica en receptores de órganos no renales
11. Inconstancia o suspensión del tratamiento
12. Desarrollo de tumor linfoproliferativo
13. Falla del trasplante y retrasplante
14. Muerte

Toxicidad de los inmunosupresores e interacciones de múltiples fármacos. Los factores que influyen son los genéticos, la dieta, el peso, el padecimiento de base. Los niños requieren dosis más elevadas de ciclosporina. Además de los inmunosupresores, los pacientes trasplantados tienen que usar otros medicamentos como antimicrobianos, antivirales, antihipertensivos, antilipemiantes, antiulcerosos, antidepresivos, etc.; lo que ocasiona más problemas por las interacciones del tratamiento con los otros medicamentos. Sólo en 3 a 5% los efectos son previsibles (Cuadro 2). Hay variaciones individuales en la toxicidad y los efectos adversos de los inmunosupresores, especialmente con el sirolimus y el MMF. Estudios recientes han mostrado que algunos alimentos como el jugo de uva, aumenta las concentraciones de ciclosporina A.

Entre las interacciones que provocan concentraciones elevadas de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus están los de los antimicrobianos (claritromicina, eritromicina), los antimicóticos (ketoconazol, fluconazol), los antihipertensivos (verapamil y diltiazem).

Detención del crecimiento. El niño o adolescente que requiere un trasplante, tiene una patología de base

Cuadro 2. Complicaciones y efectos colaterales de los agentes inmunosupresores

Azatioprina Aza	Linfoma, pancreatitis
Ciclosporina Cis-A	Nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión
MMF Mofetil micofenolato	Anemia, neutropenia, toxicidad gastrointestinal
Prednisona	Cushing iatrogénico, detención del crecimiento, diabetes, psicosis esteroidea
Sirolimus SRS	Anemia, leucopenia, trombocitopenia, hiperlipidemia
Tracolimus TAC	Nefrotoxicidad, neurotoxicidad, diabetes mellitus

grave que por sí misma altera el pronóstico de talla final. Aunque en la actualidad se usan dosis mínimas del esteroide, el crecimiento y la esperanza de talla final se afectan. Por esta razón, en niños con trasplante renal se usa la hormona de crecimiento antes y después del trasplante. En niños con trasplante de corazón, la puntuación Z o la desviación del promedio se afectó adversamente sin importar la cardiopatía o la edad del trasplante.

Infecciones. El problema comienza en el órgano trasplantado. Hay que cerciorarse que no haya una infección bacteriana o viral (infección primaria nosocomial) o que el paciente las desarrolle (infecciones secundarias). La profilaxis se usa para *Pneumocystis carinii*; con gammaglobulina para varicela; aciclovir o ganciclovir para virus herpes. Las más graves son por citomegalovirus, virus hepatitis C, poliomiovirus virus del Nilo y el SIDA; por contagio externo en hemodiálisis o por trasplante contaminado. Antes del trasplante se recomienda aplicar todas las vacunas, con virus no vivos.

Osteoporosis y osteonecrosis. El paciente que ha recibido un trasplante puede sufrir osteoporosis en casos de insuficiencia renal crónica; puede asociarse a deficiencia de vitamina D activa o calcitriol y a hiperparatiroidismo secundario. El riesgo de fracturas aumenta, especialmente en sobrevidas largas. El uso de esteroides, la deficiencia de estrógenos o testosterona, el tabaquismo, los malos hábitos alimenticios (deficiente ingestión de calcio y fósforo) y los inhibidores de calcineurina, incrementan el riesgo de fracturas entre 11 y 40%, especialmente en mujeres diabéticas con riñón trasplantado.

La osteonecrosis o necrosis avascular ósea se presenta hasta en 15% de los pacientes con trasplante renal, entre seis y 24 meses después del trasplante. Esta complicación ha disminuido por la administración de inhibidores de calcineurina.

Hiperparatiroidismo secundario o terciario. Ocurre frecuentemente en casos de insuficiencia renal terminal por falta de síntesis de vitamina D activa renal; aunque en muchos casos se soluciona con el trasplante, puede persistir en 30 a 60% de los pacientes. Afecta principalmente la columna y la pelvis; contribuye a la osteoporosis y es factor de riesgo independiente para la osteonecrosis. Empeora mientras más tiempo pase el paciente en diálisis. La paratiroidectomía puede ser necesaria si el calcio sérico es mayor a 12.5 mg/dL.

Hiperuricemia. Ocurre en 7 a 25% de los pacientes con trasplante renal tratados con ciclosporina o tacrolimus, más que con azatioprina; puede afectar más a los hombres; las articulaciones de miembros superiores y otras grandes articulaciones son las más afectadas por disminución en la depuración renal de ácido úrico causado por los inhibidores de calcineurina. Puede requerir dosis elevadas de esteroides, colchicina o alopurinol. Este último no debe usarse en pacientes que reciben azatioprina por el riesgo de presentar mielodisplasia; en su lugar puede usarse mofetil micofenolato (MMF) y antiinflamatorios no esteroideos.

Hiperlipidemia. En la insuficiencia renal el síndrome nefrótico tiene como característica la hipercolesterolemia. Sin embargo, después del trasplante hay hiperlipidemia. Ésta se debe al uso de esteroides e inmunosupresores. No se sabe si la dislipidemia tiene repercusión en niños ni si debe tratarse.

Embarazo y problemas reproductivos. Se han descrito más de 14,000 casos de mujeres con trasplante renal embarazadas con buen éxito en el parto. Sin embargo, las mujeres con trasplante renal o de otros órganos tienen riesgo en el embarazo por la baja reserva renal y la elevada prevalencia de hipertensión (30%). Las complicaciones potenciales son la preeclampsia, el parto prematuro, la menor posibilidad de un parto

natural, bebés con peso bajo al nacimiento, disminución de la esperanza de sobrevivida.

Los niveles de inmunosupresores en la leche materna son bajos, pero se ignora si pueden tener efecto sobre el sistema inmune del recién nacido. Se desconoce el efecto de los medicamentos a largo plazo en los hijos. Al menos 10% de los esteroides cruza la barrera placentaria; el tacrolimus puede producir hiperkalemia neonatal.

Diabetes secundaria después del trasplante. Se sabe que los adultos con trasplante desarrollan diabetes mellitus; esto aumenta el riesgo de perder el órgano trasplantado en 63% y el riesgo de muerte en 87%. Se presenta en 2 a 53% de los pacientes trasplantados.

Disfunción renal crónica (DRC) en receptores de órganos no renales. Hay más de 100,000 pacientes trasplantados de órganos (no renales). Más de 10,000 son de corazón, hígado y médula ósea por año en EE.UU. Entre 5 y 80% puede desarrollar disfunción renal crónica. Los factores etiológicos son la nefrotoxicidad de los inmunosupresores y otras drogas; la enfermedad renal previa al trasplante; la insuficiencia renal aguda durante o después del trasplante; la hipertensión y una enfermedad glomerular de novo; además la aterosclerosis, la hiperlipidemia y la diabetes mellitus. Algunos trastornos genéticos aumentan la probabilidad de desarrollar DRC. No existen diferencias significativas entre ciclosporina y tacrolimus para producir DRC.

Inconstancia o suspensión del tratamiento. Este problema varía de 0 a 84%. En nuestro medio se añade la suspensión por motivos económicos, lo que provoca riesgo de perder el injerto cuatro a cinco veces más, en sólo tres a seis meses después del trasplante. Es la causa más importante de pérdida de un trasplante que ha tenido éxito inicial. Los factores que predisponen esta situación son el número de medicamentos, la complejidad del esquema, que es diferente entre inmunosupresores y antihipertensivos. Es responsabilidad de los médicos informar acerca de los efectos y las consecuencias de suspender el tratamiento. Es un problema común en los adolescentes trasplantados en la niñez.

Desarrollo de tumor linfoproliferativo. Se ha visto que meses o años después del trasplante se pueden presentar procesos malignos y linfoproliferativos. Las

causas principales son el antecedente de infección tipo Epstein Barr y el uso de suero antilinfocítico. En adultos con trasplante renal los cánceres más comunes son el de piel y de labios (40 a 53%). También hay riesgo de tumores linfoproliferativos, 20 veces mayor que en la población general. En la edad pediátrica no son frecuentes (4%).

Falla del trasplante y re-trasplante. En EE.UU. y en la Unión Europea las tasas de falla del trasplante y del re-trasplante son bien conocidas. En México, el Centro Nacional de Trasplante (CENATRA) no menciona cifras. Existe un descenso paulatino pero constante en la tasa de sobrevivida de trasplantes en casi todas las series publicadas.

¿Qué hacer cuando el niño trasplantado llegue a la edad adulta? ¿Trasplantar de nuevo? ¿Debemos informar al niño de esta situación? Son preguntas sin respuesta.

Los órganos trasplantados con más frecuencia en menores de un año son hígado y corazón. De uno a cinco años, hígado, corazón y riñón; en adolescentes, riñón.

En México el trasplante de páncreas es parcial y los islotes sólo se han trasplantado como xenotrasplante de islotes de cerdo. El consenso en reuniones y congresos es de fracaso en la mayoría de los casos en el período inmediato para trasplante de páncreas y en resultados parciales con islotes.

Muerte. No se señala su frecuencia claramente; no hay estadísticas confiables, especialmente en México. Para el grupo quirúrgico el trasplante es un éxito si pasa el período de complicaciones quirúrgicas inmediatas relacionadas con el procedimiento en sí o por un rechazo agudo. En general se conocen las tasas de sobrevivida de los trasplantes, pero no se menciona el número de fallecimientos y sus causas. En reuniones científicas se mencionan datos que no se publican. Sería interesante conocer estadísticas de mortalidad del principal grupo de trasplante del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Si el trasplante es la única opción de vida y no existen otras medidas para la supervivencia como la diálisis, el paciente fallece cuando el trasplante deja de funcionar porque no es fácil un nuevo trasplante como hígado o corazón. El páncreas falla con mucha mayor frecuencia que el riñón y el paciente sobrevive; cuando falla el trasplante renal, el paciente puede emplear la diálisis.

Perspectivas cambiantes de los trasplantes en el siglo XXI. La historia de los trasplantes es relativamente corta y abarca la segunda mitad del siglo XX; parece que se convertirá en la terapéutica de elección cuando un órgano tenga falla terminal. En los últimos cinco años en EE.UU. la demanda es de 86,000 casos, pronto llegará a los 100,000; sólo 25,000 se efectúan cada año en más de 250 centros hospitalarios.

Con una sobrevivencia que sobrepasa los cinco, diez y hasta 20 años, el número de pacientes que requiere atención médica y medicamentos continuos provocará un problema epidemiológico y económico para los sistemas de salud. En México la mayoría de los trasplantes se hacían en centros de tercer nivel dependientes del Estado. Esta tendencia se ha revertido, ya que en centros privados se realizan cada día más procedimientos. Después de los trasplantes la gran mayoría de los pacientes acude a las instituciones de salud por los medicamentos. El porcentaje de órganos trasplantados que continúan funcionando a diez años es menor a 50%.

Cuando el trasplante tiene éxito, las preguntas a los beneficiados sobre su calidad de vida son:

¿Qué tan satisfecho está con su estado de salud actual?

¿Qué tan fácil es el manejo diario de los cuidados del trasplante?

¿Se siente sobrecogido o estresado por su futuro y el del trasplante?

Las respuestas probablemente son positivas en la mayoría de los casos, ya que mejora la calidad de vida. ¿Qué tanto se acercan los resultados a los objetivos fundamentales de prolongar la vida, aliviar el dolor, restaurar la función y prevenir la discapacidad?

Cuando el trasplante no tiene éxito o cuando el niño fallece durante la cirugía o poco después, ¿hemos preguntado a los padres cuál es su reacción?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. http://www.rnt.gob.mx/CENTRO_NACIONAL_DE TRASPLANTES-CENATRA
2. Atkinson RP, Catherine BR, Williams S, Howard J, Sommerauer J, Quan D, Wall W. Long-term results of pediatric liver transplantation in a combined pediatric and adult transplant program. *CMAJ* 2002;166:
3. Kasike BL. Long-term post-transplantation management and complications. In: Danovitch G Ed. *Handbook of Kidney Transplantation*. 3^{er} Ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2001;pp182-220
4. Margreiter R, Pohanka E, Sparacino V, Sperschneider H, Kuzendorf U. Large European study of the switch to tacrolimus for cyclosporine-related side effects (abstract). *Am J Transplant* 2002;2(suppl):405
5. Englund SM, Tydén G, Wiksta I, Berg BU. Growth impairment at renal transplantation. A determinant of growth and final height. *Pediatr Transplant* 2003;7(3):192
6. Acott DP, Pernica MJ. Growth hormone therapy before and after pediatric renal transplant. *Pediatr Transplant* 2003;7(6):426
7. Smith JM, Ho PL, McDonald RA. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Renal transplant outcomes in adolescents: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2002;6:493-9
8. Cohen A, Addonizio JL, Softnessm B, Lamour MJ, McMahon JD, Adesso V, Diamond EB, Shance E. Growth and skeletal maturation after pediatric cardiac transplantation. *Pediatr Transplant* 2004;8(2):126
9. Kelly P, Kahan BD. Review: metabolism of immunosuppressant drugs. *Curr Drug Metab* 2002;3:275-87
10. Cayco AV, Wysolmerski J, Simpson C, et al. Post-transplant bone disease: evidence for a high bone resorption state. *Transplantation* 2000;70:1722-8
11. Pilmore HL, Gaire B, Dittmer I. Tacrolimus for the treatment of gout in renal transplantation: two case reports and review of the literature. *Transplantation* 2001;72:1703-5
12. Armenti VT, McGrory CH, Cater JR, Radomski JS, Moritz MJ. Pregnancy outcomes in female renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998;30:1732-4
13. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40
14. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *American Society of Transplantation. J Am Soc Nephrol* 2000;11(suppl):S1-S86
15. Teixeira de Barros C, Cabrita J. Noncompliance with immunosuppressive therapy: prevalence and determinants. *Transplant Proc* 2000;32:2633
16. Dharnidharka VR, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani AH, Harmon WE. Risk factors for postransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in pediatric kidney transplantation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation* 2001;71:1065-8
17. International Pancreas Transplant Registry 2002 Annual Report. 2003;15(1). Solicitar en: http://www.iptr.umn.edu/ar_2002/2002_index.htm
18. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis* 2003;41:464-70
19. Manificat S, Dazord A, Cochat P, Morin D, Plainguet F, Debray D. Quality of life of children and adolescents after kidney or liver transplantation: Child, parents and caregiver's point of view. *Pediatr Transplant* 2003;7(3):228
20. Kärrfelt MEH, Lindblad IEF, Crafoord J, Berg BU. Renal transplantation: Long-term adaptation and the children's own reflections. *Pediatr Transplant* 2003;7(1):69