

## FARMACOTERAPIA EN TRASPLANTES

*Álvaro Fernández Ferreiro, Ana M.º Cordero Cruz, Natalia de Amuriza Chicharro y**Vicente Javier Gallego Lago*

<b>Introducción</b>	<b>578</b>	Esquemas inmunosupresores	587
Bases fisiológicas: inmunología del trasplante	578	Terapia de inducción	588
<b>Fisiopatología del rechazo</b>	<b>580</b>	Terapia de mantenimiento	588
Rechazo hiperagudo	581	Minimización de la inmunosupresión	588
Rechazo agudo	581	Corticosteroides	588
Rechazo crónico	581	Inhibidores de la calcineurina	589
<b>Farmacoterapia en pacientes pediátricos trasplantados</b>	<b>583</b>	<b>Complicaciones a corto plazo del trasplante pediátrico</b>	<b>589</b>
Inmunosupresores en pediatría	583	Infecciones	589
Anticuerpos antilinfocitarios	583	<b>Complicaciones a largo plazo del trasplante pediátrico</b>	<b>592</b>
Anticuerpos antiinterleucina 2	584	Malignidad tumoral	593
Inhibidores de la calcineurina	584	<b>Aspectos prácticos de la atención farmacéutica en el paciente pediátrico trasplantado</b>	<b>593</b>
Agentes antiproliferativos	586	Monitorización farmacocinética	593
Inhibidores de la proteína m-TOR	587	Información al paciente trasplantado	594
Corticosteroides	587	Adherencia al tratamiento	595
		<b>Bibliografía</b>	<b>595</b>

Desde que en 1952 el Dr. Michon realizó en París el primer trasplante de riñón a un paciente pediátrico, los avances en este campo han sido constantes. Gracias a la rigurosa selección de los receptores, a los avances de las técnicas quirúrgica y anestésica, a los mejores cuidados postoperatorios y al desarrollo de la inmunología y de la farmacoterapia (con la aparición de nuevos y más potentes medicamentos inmunosupresores, antibacterianos, antivirales y antimicóticos), las posibilidades de éxito se han incrementado espectacularmente en los últimos años. Hoy los trasplantes pediátricos son una realidad en un número cada vez mayor de centros en todos los países desarrollados.

## INTRODUCCIÓN

### Bases fisiológicas: inmunología del trasplante

Nuestro sistema inmunológico es capaz de detectar pequeñas diferencias en la secuencia de aminoácidos de las proteínas del sistema *Human Leukocyte Antigen* (HLA). La composición de estas proteínas polimórficas difiere de unos

individuos a otros, lo que permite al organismo reconocer las propias y desencadenar una respuesta contra las ajenas con la finalidad de eliminar los elementos extraños.

La función fisiológica de las proteínas del sistema HLA está relacionada con la presentación de los antígenos a los linfocitos T por las células presentadoras de antígenos (APC). Las principales son los macrófagos y las células dendríticas.

Existen dos tipos de moléculas HLA: las de clase I y las de clase II. Las primeras están presentes en casi todas las células del organismo (excepto en los hematíes), aunque en diferente proporción. Su función es presentar péptidos de antígenos intracelulares a los linfocitos T CD8. Las de clase II están presentes sólo en macrófagos, linfocitos B y células dendríticas. Pueden expresarse también en endotelios vasculares y células epiteliales si éstos son expuestos a citocinas proinflamatorias. La función de las moléculas HLA-II es presentar los

péptidos en los que son fraccionadas las proteínas extracelulares extrañas.

Los receptores específicos del sistema inmunitario con capacidad para distinguir unas configuraciones peptídicas de otras son los receptores de los linfocitos T (TCR) y las inmunoglobulinas (Ig) específicas.

#### RECONOCIMIENTO ALOGÉNICO

El trasplante de un órgano implica que el sistema inmunitario del receptor se enfrentará a células vivas con moléculas HLA distintas de las suyas y por tanto susceptibles de reconocerse como extrañas. El reconocimiento alogénico se produce probablemente en los ganglios linfáticos del receptor por la migración de células dendríticas del donante y es el desencadenante principal de la cascada de reacciones que dará lugar al rechazo del órgano trasplantado.

Este reconocimiento puede realizarse fundamentalmente por dos vías:

- Reconocimiento directo: los linfocitos T del receptor pueden reconocer las moléculas del sistema HLA sobre las APC del donante sin necesidad de ser procesadas como antígeno. Este mecanismo de reconocimiento resulta especialmente relevante ya que el número de linfocitos T que prolifera tras reconocer a un aloantígeno por reconocimiento directo es aproximadamente 100 veces mayor que el que reconoce a un antígeno no alogénico, por ejemplo bacteriano.
- Reconocimiento indirecto: las APC del receptor pueden procesar las moléculas HLA del donante fraccionándolas en péptidos y presentarlos como péptidos extraños a los linfocitos T.

#### MECANISMO DEL RECHAZO

El reconocimiento alogénico induce la activación de diferentes tipos celulares, entre ellos:

- Linfocitos T colaboradores tipo 1 (TH<sub>1</sub>): secretan mayoritariamente interleucina (IL) 2 e in-

terferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), son los primeros en activarse y facilitan la expansión clonal y la respuesta inflamatoria.

- Linfocitos T colaboradores tipo 2 (TH<sub>2</sub>): secretan mayoritariamente IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, son de activación más tardía y colaboran en la producción de Ig.
- Linfocitos T citotóxicos, generalmente CD8, pero también CD4: tienen actividad citolítica mediada por TCR, que matan a otras células por mecanismos que implican la fragmentación del ADN.
- Linfocitos B aloantígenos específicos que producen Ig.

La respuesta desencadenada por los antígenos HLA tiene dos componentes: celular y humoral. La respuesta celular ocurre casi siempre; es difícil de monitorizar y relativamente sensible a los inmunosupresores clásicos. Por el contrario, la respuesta humoral sólo es evidenciable en aproximadamente una cuarta parte de los receptores, resulta fácilmente monitorizable in vitro, especialmente antes del trasplante, y se inhibe poco por los inmunosupresores clásicos.

#### COMPONENTE CELULAR

El órgano injertado puede verse atacado por tres tipos de mecanismos celulares:

- Linfocitos T citotóxicos específicos: pueden ser CD8 o CD4. Su mecanismo básico de reconocimiento es mediante el TCR. Inducen la fragmentación del ADN y la apoptosis de la célula diana.
- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos: en presencia de anticuerpos las células con receptores para éstos los pueden utilizar como elementos de reconocimiento, provocando la lisis de la célula diana por un mecanismo independiente del complemento.
- Actividad citotóxica natural o *natural killer* (NK): las células NK, al detectar mediante

sus receptores la ausencia de determinadas secuencias de aminoácidos en los antígenos HLA de las células del donante, pueden desencadenar su actividad citotóxica natural (1).

#### COMPONENTE HUMORAL

Cuando el sistema inmunitario de una persona entra en contacto con los antígenos HLA de otra por embarazo, transfusión o trasplante, el receptor puede desencadenar una respuesta con producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B. La activación de este tipo celular puede hacerse por varias vías, unas dependientes de linfocitos TH (con interacción CD40/CD40L) y otras de reconocimiento directo de los antígenos.

La existencia en el receptor de anticuerpos capaces de reaccionar contra el donante en el momento del trasplante determina la aparición del rechazo hiperagudo, en el que se acumulan polimorfonucleares y donde posiblemente interviene el fenómeno de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (2).

#### MECANISMO DE TOLERANCIA

Se entiende por "tolerancia" la aceptación de un órgano alogénico en ausencia de terapia inmunosupresora.

Para la activación de los linfocitos T hacen falta dos señales: el reconocimiento por el TCR del complejo HLA-péptido sobre la APC y una segunda señal coestimuladora sin la cual el linfocito entraría en un estado de anergia clonal con incapacidad para responder al mismo antígeno en el futuro o incluso en apoptosis. Esta segunda señal estimuladora la recibe generalmente a través del correceptor de superficie CD28, capaz de reconocer ligandos en la superficie de las APC. Sólo la simultaneidad de ambas señales, TCR y CD28, activa los genes que codifican los factores de crecimiento de los linfocitos T. Mientras que el CD28 lo expresan linfocitos inactivos, los linfocitos activados pueden expresar el *Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4* (CTLA-4), capaz de

proporcionar una señal inhibitoria al interactuar con los mismos ligandos.

Los ligandos con capacidad de activar la vía CD28 son CD80 y CD86 (también conocidos como "B7-1 y 2"), presentes en la superficie de las APC.

Otras moléculas coestimuladoras son CD40 (receptor de superficie presente en las células B y otras APC) y su ligando CD40L, presente en los linfocitos T activados. Ambas desarrollan un papel clave en la regulación de la función de las células B y la producción de anticuerpos.

CD4 y CD8 son correceptores que interactúan con zonas no polimórficas de HLA-II y HLA-I, respectivamente. Esta interacción estabiliza la unión intercelular.

Numerosos modelos de tolerancia se basan en la interferencia de las señales accesorias, concretamente CD28-CD80, CD40-CD40L y CD40-HLA-II, sea con anticuerpos monoclonales, sea con moléculas híbridas que las bloquean (como CTLA4-Ig o abatacept, ambos fármacos experimentales sin experiencia de uso en niños trasplantados) (3).

Aunque la habilidad del sistema inmune para responder ante antígenos extraños está presente en nuestra especie desde el nacimiento, los niños pequeños carecen de linfocitos de memoria (B y T), que necesitan menor estimulación para activarse (y menos señales coestimuladoras) y constituyen la base celular de una respuesta inmune rápida y vigorosa. Debido a esta carencia, los agentes terapéuticos que bloquean las vías de coestimulación de los linfocitos son más efectivos en niños pequeños. Por otro lado, y por esta misma razón, los niños son también más vulnerables a las infecciones víricas y fúngicas (2).

#### FISIOPATOLOGÍA DEL RECHAZO

Dependiendo de la histología de las lesiones y del tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la aparición del rechazo, éste puede clasificarse en tres tipos:

**Rechazo hiperagudo**

Se produce muy rápidamente, minutos después de la reperusión vascular del órgano trasplantado. Se debe a la presencia de anticuerpos en el receptor capaces de reaccionar contra el injerto y que pueden haberse producido de forma natural (p.e., incompatibilidad del sistema ABO sanguíneo) o haberse desarrollado a través de trasplantes previos, transfusiones de sangre o un embarazo. El rechazo mediado por anticuerpos se asocia a un rechazo de componente eminentemente vascular, con vasculitis e infiltrado perivascular del injerto, y en el que en fases avanzadas pueden verse pequeños infartos, hemorragias y microtrombosis masiva, lo que produce un rápido deterioro de la función del órgano.

Los inmunosupresores clásicos resultan poco eficaces en este tipo de rechazo.

Una de las pocas estrategias eficaces para evitar el rechazo hiperagudo es la correcta selección del donante, evitando a los que posean alelos con los cuales reaccionen los anticuerpos del receptor.

En el momento previo al trasplante con un donante en concreto se confirma *in vitro* si los anticuerpos del receptor reaccionan con alguno de los antígenos HLA del donante mediante una prueba cruzada (*cross-Match*) que consiste en enfrentar suero del receptor con células vivas del donante en presencia de una fuente de complemento. Si las células mueren, la prueba es positiva y el trasplante está contraindicado para casi todos los órganos (el hígado es poco sensible al rechazo hiperagudo y una prueba cruzada positiva no contraindica su realización).

**Rechazo agudo**

Aparece desde unos días hasta los primeros meses postrasplante. Se produce fundamentalmente por la reacción de las células T del receptor frente a los antígenos allogénicos expresados en el órgano trasplantado.

Se asocia a alteraciones funcionales del órgano, pero su biopsia es el método más fiable y objetivo de diagnosticar el rechazo agudo (RA).

En este tipo de rechazo se produce un infiltrado intersticial por linfocitos, predominantemente T, que provoca una lesión del parénquima correspondiente. En las fases iniciales del rechazo se puede observar la presencia de polimorfonucleares y eosinófilos en el infiltrado intersticial, mientras que en fases más evolucionadas con destrucción celular predomina el infiltrado por macrófagos y monocitos.

La reversibilidad del rechazo se hace menos probable a medida que desaparece el componente celular y predomina el de fibrosis intersticial.

En la actualidad rara vez un episodio de RA ocasiona fallo del injerto trasplantado, pues los tratamientos inmunosupresores disponibles permiten revertir la mayoría de estos episodios. Sin embargo, el RA de aparición tardía resulta de peor pronóstico, posiblemente porque obedece a mecanismos inmunológicos distintos pero también porque su diagnóstico y tratamiento se suelen retrasar.

**Rechazo crónico**

Clínicamente se caracteriza por el deterioro lentamente progresivo de la función del injerto sin datos de RA y generalmente a pesar de un tratamiento inmunosupresor vigoroso. Además, el inicio suele ser asintomático en la mayor parte de los casos. Actualmente supone la forma más común de rechazo pero es la que menos se comprende. Histológicamente se observan alteraciones muy distintas a las descritas en el RA, aunque si ocurre un episodio de este último durante la evolución de un rechazo crónico (RC) se observa una superposición de lesiones.

La característica común del RC en todos los órganos es el desarrollo de una fibrosis obliterante en las estructuras huecas del injerto (vasos, bronquiolos y conductos biliares) con aparición de signos inflamatorios crónicos, fibrosis intersticial y arteriosclerosis.

En general, cuando el primer trasplante ha fracasado por el desarrollo de RC, la recidiva de esta entidad tras el retrasplante es mayor.

FÁRMACO	PRESENTACIÓN	DOSIS HABITUAL	USO AUTORIZADO	AUTORIZADO EN NIÑOS	FORMULACIÓN ORAL PEDIÁTRICA
Anticuerpos policlonales	Timoglobulina® 25 mg/5 ml vial ATeGe® 20 mg/ml vial	I: 1-2 mg/kg/día 4-5 días RA: 1,5-2 mg/kg/día 7-14 días	Riñón, médula ósea Riñón	No Sí	- -
Muromonab (OKT3)	Orthoclone® 5 mg vial	<12 años: 0,1 mg/kg/día 10-14 días <30kg: 2,5 mg/día 10-14 días >12 años: 5 mg/día 10-14 días	Riñón, hígado, corazón	No	-
Basiliximab	Simulect® 20 mg/5 ml vial	<35kg: 20 mg/día (en 2 tomas) 2 días >35kg: 40 mg/día (en 2 tomas) 2 días	Riñón	Sí	-
Ciclosporina	• Sandimmun neoral® 100/50/25 mg cáps. • Sandimmun neoral® 100 mg/ml solución • Sandimmun® 50 mg/ml vial	I: 14-18 mg/kg/día M: 5-15 mg/kg/día reduciendo hasta 3-10 mg/kg/día	Todos	Sí	Sí, solución oral.
Tacrolimus	Prograf® 0,5/1/5 mg cáps. Prograf® 5 mg/ml vial	I.V: 0,03-0,15 mg/kg/día V.O.: 0,15-0,4 mg/kg/día (en 2 tomas)	Riñón, hígado, corazón	Sí	No. Las cápsulas pueden abrirse y dispersarse en agua.
Azatioprina	Imurel® 50 mg comp. Imurel® 50 mg vial	I: 2,5 mg/kg/día M: 1-4 mg/kg/día	Riñón, hígado, corazón	Sí	No. Los comprimidos pueden pulverizarse y dispersarse en agua.
Micofenolato de mofetilo	Cellcept® 1g/5 ml suspensión oral Cellcept® 500 mg comp.	M: 1200 mg/m <sup>2</sup> /día	Riñón, hígado, corazón	Sí	Sí, suspensión oral.
Sirolimus	Rapamune® 1/2 mg comp. Rapamune® 1 mg/ml solución	< 40kg: 1-2 mg/m <sup>2</sup> /día > 40kg: 2 mg/día	Riñón	No	Sí, solución oral.
Everolimus	Certican® 0,1/0,25 mg comp. dispers. Certican® 0,25/0,5/0,75/1 mg comp.	M: 0,8 mg/m <sup>2</sup> /día	Riñón, corazón	No	Sí, comprimidos dispersables.
Prednisona Metilprednisolona	• Prednisona 2,5/5/10/30/50 mg comp. • Metilprednisolona 8/20/40/125/250/1000 mg vial • Metilprednisolona 4/16/40 mg comp.	M: 0,05-2 mg/kg/día RA: 5-10 mg/kg/día (máx. 1g)	Todos	Sí	No. Los comprimidos pueden triturarse y dispersarse en agua.

I: terapia de inducción; I.V: vía intravenosa; V.O: vía oral; M: terapia de mantenimiento; RA: rechazo agudo.

Tabla 1. *Principales inmunosupresores utilizados en pediatría*

En la medida en la que se va adquiriendo más seguridad en el manejo de los enfermos trasplantados, el RA y las infecciones reducen su frecuencia y el RC emerge como la causa más importante de disfunción y fracaso del injerto a largo plazo.

Existen unos factores de riesgo para el desarrollo de RC, como la infección por citomegalovirus (CMV), la nefrotoxicidad crónica por inmunosupresores, las alteraciones del metabolismo lipídico, la hipertensión arterial, las lesiones derivadas del síndrome de isquemia-reperfusión y la necrosis tubular aguda en el caso del injerto renal. También hay factores inmunológicos, como el grado de incompatibilidad HLA y el de inmunosupresión y los episodios previos de RA (número, intensidad y si son o no corticorresistentes), que pueden considerarse factores de riesgo para el RC. Dado que en la actualidad no se dispone de una terapia eficaz para el tratamiento de este tipo de rechazo, la prevención y el control de estos factores puede tener un papel fundamental para disminuir el fracaso del órgano injertado.

## FARMACOTERAPIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRASPLANTADOS

La terapia inmunosupresora constituye uno de los pilares básicos del trasplante, pues resulta esencial para evitar el RA. El hecho de que la mayoría de las autoridades reguladoras apruebe los fármacos basándose en estudios realizados en adultos, junto con el pequeño número de trasplantes pediátricos que se llevan a cabo en comparación con éstos, determinan una limitación de la información acerca de los efectos de los inmunosupresores sobre la población infantil (4). Los fármacos inmunosupresores empleados actualmente en niños son los mismos que los utilizados para los adultos y los protocolos y las dosis se basan generalmente en la experiencia obtenida en éstos (tabla 1). Sin embargo, desde el punto de vista fisiológico los niños presentan diferencias importantes respecto a los adultos en cuanto a composición corporal, proteínas plasmáticas y actividad metabólica, lo cual condiciona un comportamiento farmacocinético distinto para

muchos medicamentos (5, 6). Estas diferencias farmacocinéticas, junto con una respuesta inmune más desarrollada en la población pediátrica, hacen necesaria en muchas ocasiones una terapia inmunosupresora más intensa, con el consiguiente riesgo de incremento de los efectos adversos y falta de cumplimiento (4). También en este sentido existen diferencias con los adultos; se ven más afectados los niños por los posibles efectos sobre el desarrollo, el crecimiento y los efectos cosméticos (5).

### Inmunosupresores en pediatría

#### ANTICUERPOS ANTILINFOCITARIOS

##### ANTICUERPOS POLICLONALES

Producen lisis específica de linfocitos T dependiente del complemento, seguido de la posterior opsonización por el sistema reticuloendotelial. Se obtienen tras un proceso de purificación del suero de animales hiperinmunizados (caballo o conejo) con timocitos o linfocitos humanos. Pueden provocar escalofríos, fiebre, trombocitopenia y reacción anafilactoide (7). La dosificación empleada en niños es similar a la de adultos.

##### *Globulina antitimocítica equina*

La profilaxis del rechazo es de 15 mg/kg/día durante 3 semanas y el tratamiento de los episodios de rechazo de 10-15 mg/kg/día hasta la desaparición de los síntomas (8).

##### *Globulina antitimocítica de conejo*

La terapia de inducción, que se inicia en el momento del trasplante, es de 1-2 mg/kg/día durante 4 o 5 días. En el trasplante de médula ósea se administran 1,5-3 mg/kg/día 4 días consecutivos antes del trasplante.

El tratamiento de RA requiere 1,5-2 mg/kg/día durante 7-14 días (8). La dosificación varía ligeramente en función del órgano trasplantado y debe reducirse o incluso suspenderse la administración en caso de leucopenia o trombocitopenia.

#### ANTICUERPOS MONOCLONALES

Ofrecen una mejor alternativa de inmunosupresión que los policlonaes debido a su homo-

geneidad y especificidad, su larga vida media y la baja incidencia de producción de anticuerpos dirigidos contra ellos.

#### *MUROMONAB (OKT3)*

Es un anticuerpo antilinfocitos T CD3. Fue el primer anticuerpo monoclonal introducido para uso clínico y ha probado ser altamente efectivo en el tratamiento del RA en trasplantes de órgano sólido (4).

En niños menores de 12 años se administran 0,1 mg/kg/día 1 vez/día durante 10-14 días y en niños mayores de 12 años y adultos 5 mg/día 1 vez/día durante 10-14 días.

Como alternativa puede dosificarse en pacientes de menos de 30 kg de peso 2,5 mg 1 vez/día durante 10-14 días y en niños de más de 30 kg 5 mg 1 vez/día durante 10-14 días (8, 9).

Como reacciones adversas destacan fiebre, taquicardia y escalofríos (7). Es importante tener en cuenta que el muromonab aumenta la concentración plasmática de ciclosporina y otros inmunosupresores, por lo que ha de reducirse la dosis de éstos un 50% si se emplean de manera concomitante (4, 8).

Actualmente no se encuentra comercializado en España.

#### ANTICUERPOS ANTIINTERLEUCINA 2

Se unen con gran especificidad a la subunidad  $\alpha$  o Tac del complejo receptor de la IL-2 de alta afinidad (expresado en células T activadas) e inhiben la unión y la actividad biológica de esta citocina, impidiendo la activación de los linfocitos.

Aportan una inmunosupresión más específica que los anticuerpos dirigidos contra células T en trasplantes pediátricos. Se están usando de manera creciente en la inducción, reduciendo la incidencia de RA en más del 40% de los casos en trasplante de riñón, hígado, intestino y pulmón. Mejoran la supervivencia del injerto respecto a los regímenes libres de anticuerpos. También permiten emplear dosis menores de

inhibidores de la calcineurina disminuyendo la susceptibilidad a efectos adversos como la nefrotoxicidad, diabetes e hipertensión, característicos de los mismos (10). Su uso en niños está autorizado.

#### *BASILIXIMAB*

Es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante humano-ratón. Se emplea para la profilaxis del RA y su farmacocinética resulta similar a la observada en adultos, aunque se ha documentado mayor aclaramiento en el trasplante hepático que en el renal (4).

En niños que pesan menos de 35 kg la dosis total recomendada es de 20 mg dividida en dos dosis y en niños que pesan 35 kg o más coincide con la de adultos, es decir: una dosis total de 40 mg dividida en dos dosis. La primera dosis hay que administrarla 2 horas antes del trasplante y la segunda el cuarto día post-trasplante (10, 11).

#### *DACLIZUMAB*

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante. Es bien tolerado y efectivo en la prevención del RA del trasplante renal, hepático y cardíaco, pero se ha dejado de fabricar en 1999.

Tanto para adultos como para niños se administraba 1 mg/kg, la primera dosis dentro de las 24 horas previas al trasplante y las sucesivas a intervalos de 14 días hasta completar un total de cinco dosis (4, 10, 11).

#### INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Se unen a las inmunofilinas presentes en el citoplasma celular. Estas moléculas participan en el plegamiento de proteínas implicadas en el crecimiento celular. El complejo fármaco-inmunofilina se une a la calcineurina inhibiendo su actividad, lo que da lugar a una inhibición de la respuesta inmune celular y, en menor medida, de la inmunidad humoral.

Se ha observado que la población infantil presenta mayor aclaramiento y volumen de distri-

bución de estos fármacos que los adultos, por lo que los niños requieren mayores dosis relativas (mg/kg) para alcanzar niveles terapéuticos similares. En niños menores de 7 años puede ser necesario incluso acortar el intervalo de dosificación (4, 6, 9, 11).

#### CICLOSPORINA

Es un antibiótico aislado del hongo *Tolypocladium inflatum* y un fármaco esencial en el postrasplante pediátrico, pues su uso ha demostrado reducir la incidencia de efectos adversos causados por las altas dosis de azatioprina y corticosteroides utilizadas en la era preciclosporina (4). Su empleo en pediatría está autorizado.

La primera dosis debe ser de 14-18 mg/kg administrados 4-12 horas antes del trasplante. Como dosis de mantenimiento se emplean 5-15 mg/kg/día divididos en una o dos tomas, disminuyéndose paulatinamente hasta administrar 3-10 mg/kg/día. Si se emplea la formulación intravenosa la dosis ha de ser un tercio de la oral (8, 9). Usualmente los niños requieren una dosis de ciclosporina sobre un 20-25% mayor que los adultos para alcanzar concentraciones equiparables (4).

La ciclosporina presenta una absorción variable e incompleta. Los alimentos pueden reducir su biodisponibilidad, por lo que hay que administrarla 1 hora antes o 2 después de las comidas (9). Los receptores de trasplante de hígado son más vulnerables a los problemas de absorción que los de otros trasplantes, particularmente en el primer mes postrasplante, cuando se ha observado una biodisponibilidad pobre e impredecible. La escasa absorción durante este período se puede mejorar con la administración de vitamina E, con lo que se pueden reducir así las dosis requeridas (4).

La forma Neoral® es una microemulsión que ha mejorado la absorción de la formulación convencional de ciclosporina. La recomendación de conversión entre ambas presentaciones es 1:1 por el hecho de producir concentraciones mínimas comparables, pero en ocasiones pue-

den necesitarse dosis menores de la microemulsión (11).

Su principal efecto secundario es la nefrotoxicidad a corto y largo plazo, por lo que puede requerirse disminuir la dosis en caso de deterioro de la función renal. También produce hiperplasia gingival, hipertensión, neurotoxicidad y hepatotoxicidad (7).

#### TACROLIMUS

Antibiótico macrólido obtenido de *Streptomyces tsukubaensis*. Es más potente que la ciclosporina y, aunque ambos fármacos tienen un espectro similar de efectos adversos, parece existir menor tendencia a la aparición de rechazo en los pacientes pediátricos tratados con tacrolimus.

La absorción tras la administración oral de tacrolimus es baja y variable, con una biodisponibilidad entre el 4 y el 89% (4).

No sólo es altamente efectivo en la inducción, sino que en algunos casos puede utilizarse como monoterapia de mantenimiento, lo que supone una gran ventaja al permitir reducir el uso de corticoides, que pueden interferir con el crecimiento y el desarrollo de los niños.

Sin embargo, la mayor ventaja del tacrolimus sobre la ciclosporina es la menor tasa de producción de hipertensión y de efectos adversos cosméticos, lo cual puede mejorar el cumplimiento a largo plazo. Por otro lado, su uso se ha asociado a mayor incidencia de enfermedad linfoproliferativa, lo que puede limitar su uso. Otros efectos adversos que comparten ambos son la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad, la posibilidad de producir diabetes y una mayor susceptibilidad a las infecciones.

La tendencia actual es utilizar la vía intravenosa en el período inicial del trasplante y después cambiar a la oral. También se suele emplear junto con azatioprina o micofenolato o se opta por la triple terapia para emplear dosis más



bajas de tacrolimus en un esfuerzo para reducir la neurotoxicidad (11).

Se administran 0,03-0,15 mg/kg/día en infusión i.v. continua o 0,15-0,4 mg/kg/día v.o. dividido en dos tomas (8).

El tacrolimus no requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal pero sí en caso de insuficiencia hepática.

#### AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS

##### AZATIOPRINA

Es un profármaco que tras ser metabolizado en el organismo da lugar a 6-mercaptopurina. Los metabolitos intracelulares (nucleótidos de tio-guanina) generados por la 6-mercaptopurina son los responsables de la actividad inmunosupresora.

No todas las personas metabolizan por igual este fármaco. La existencia de metabolizadores rápidos y lentos se ha documentado ampliamente y es la razón de la gran variabilidad de los parámetros farmacocinéticos de unas personas a otras. Esto también se ha relacionado con la aparición de efectos mielotóxicos.

Una alteración en la función renal parece no afectar la farmacocinética de la azatioprina, mientras que la disfunción hepática sí lo hace debido a la disminución de su metabolización y la consiguiente acumulación de metabolitos activos.

Se ha usado mucho como tercer componente, junto con la ciclosporina o el tacrolimus más un corticosteroide, en la llamada "triple terapia inmunosupresora" (4).

La dosis inicial el primer día del trasplante es de 2-5 mg/kg/día i.v. o v.o. y la de mantenimiento de 1-4 mg/kg/día (7, 8, 11). Las dosis empleadas en niños son las mismas que en adultos.

Su uso debe restringirse en caso de aparición de neutropenia. La azatioprina también puede producir hepatotoxicidad y pancreatitis (7, 11).

##### MICOFENOLATO

Es un profármaco del ácido micofenólico que presenta mayor biodisponibilidad que éste. Suprime simultáneamente la respuesta inmune humoral y celular mediante la inhibición de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa.

En la actualidad el micofenolato de mofetilo está reemplazando a la azatioprina en las terapias inmunosupresoras con ciclosporina y tacrolimus, ya que reduce significativamente la incidencia de RA.

Los niveles plasmáticos de ácido micofenólico son mayores en la terapia conjunta con tacrolimus porque éste produce una potente inhibición de la excreción biliar y de la circulación enterohepática del micofenolato y sus metabolitos. Por esta razón se debe reducir la dosis de micofenolato un 50% cuando se emplee en esta combinación (4, 10-12).

El micofenolato se ha utilizado con éxito como agente inmunosupresor alternativo en pacientes con RC o en casos de toxicidad grave por inhibidores de calcineurina (9). También permite reducir la dosis empleada de corticoides y por tanto sus efectos adversos (10).

Como inhibidores de la síntesis de purinas, tanto el micofenolato como la azatioprina comparten la mielosupresión como efecto adverso relacionado con su actividad antiproliferativa. No se ha de emplear junto a ella por el riesgo aumentado de neutropenia e infecciones (11). Como ventaja hay que señalar que no es neurotóxico.

La dosis recomendada de micofenolato de mofetilo en niños es de 1.200 mg/m<sup>2</sup>/día dividido en dos tomas (dosis máxima de 2 g/día) y debe reducirse en caso de aparición de mielosupresión (8).

En general es bien tolerado, destacan como efectos adversos las molestias gastrointestinales y los efectos hematológicos. Si el paciente tiene problemas de tolerancia, la dosis

se puede dividir en tres o cuatro tomas durante el día. El cambio a la formulación líquida también puede mejorar la tolerancia gástrica (11).

En el mercado está disponible también el mico-fenolato sódico. Esta sal, en principio, produce menos efectos adversos gastrointestinales. La dosis recomendada es de 400 mg/m<sup>2</sup> 2 veces/día (8).

#### INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA M-TOR

Al igual que los inhibidores de la calcineurina, se unen a las inmunofilinas del citoplasma celular. El complejo fármaco-inmunofilina se une a la proteína m-TOR, inhibiendo su actividad.

#### SIROLIMUS = RAPAMICINA

Es un macrólido producido por *Streptomyces hygroscopicus* con una potente actividad inmunosupresora. Se introdujo en la práctica clínica en 1999 para la inmunosupresión de mantenimiento en trasplantes.

Los estudios realizados han mostrado mayor aclaramiento en niños de 5-11 años que en los de 12-18 años, por lo que se deben administrar dosis más altas a los primeros (4). Cada vez se utiliza más en pediatría, probablemente debido al intento de eliminar los esteroides de los protocolos para evitar los efectos no deseados relacionados con el crecimiento (5).

La posología es de 1-2 mg/m<sup>2</sup>/día en una o dos dosis. En adultos y niños de más de 40 kg se administran 2 mg/día (8, 9).

Parece que existe un efecto sinérgico al combinar sirolimus con ciclosporina, lo que permite reducir la dosis de ésta y sus posibles efectos adversos (10, 11).

#### EVEROLIMUS

Inhibidor de la proteína m-TOR análogo de sirolimus y usado como complemento inmunosupresor o para evitar los inhibidores de la calcineurina, se han utilizado dosis de 0,8 mg/m<sup>2</sup> en el trasplante renal (10).

#### CORTICOSTEROIDES

Su acción inmunosupresora la ejercen al inhibir la interacción monocito-macrófago bloqueando la liberación de IL-1, IL-6 y del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ). En ausencia de IL-1 el linfocito T activado por el antígeno carece de capacidad para liberar IL-2, suprimiéndose así la proliferación de las diversas líneas celulares (9).

Los corticosteroides se emplean como terapia de mantenimiento junto con otros agentes. Además, han sido y siguen siendo fármacos de primera línea en el tratamiento del RA, aunque hay una tendencia a su eliminación o retirada precoz.

Los más utilizados como inmunosupresores son la prednisona y la metilprednisolona. El deflazacort es un corticosteroide tan efectivo como la metilprednisolona para la prevención del rechazo en pacientes pediátricos, pero con un perfil de efectos adversos más favorable (4).

Como efectos adversos destacan su interferencia en el crecimiento de los niños y el aumento de vulnerabilidad ante las infecciones. También pueden producir hipertensión arterial, obesidad, osteoporosis, miopatía, rasgos de cushing, diabetes y trastornos psicológicos (7).

Las dosis propuestas tanto para el RA como para el mantenimiento difieren de unos trabajos a otros. En líneas generales, los corticoides pueden usarse a dosis de 0,05-2 mg/kg/día en regímenes de mantenimiento. En el tratamiento del RA se emplean dosis de 5-10 mg/kg/día, con dosis máximas de 1 g (9).

#### Esquemas inmunosupresores

Es importante destacar que las combinaciones posibles son múltiples y que en cada centro se usan regímenes inmunosupresores diferentes. Además, los esquemas utilizados dependen del tipo de trasplante y de la situación concreta de cada paciente. Para lo que sí existe un acuerdo general es para asegurar que los nuevos regímenes no sólo prevengan el RA y el RC, sino

que sean compatibles con una buena calidad de vida (12).

#### TERAPIA DE INDUCCIÓN

Se lleva a cabo en el momento del trasplante y requiere niveles altos de inmunosupresión. Su objetivo es prevenir la activación de las células T, lo que puede lograrse mediante la depleción del *pool* de células T con anticuerpos policlonales o monoclonales o mediante la inhibición específica de la acción de la IL-2. En los últimos años se tiende a la reducción del uso de anticuerpos policlonales y monoclonales a favor de los antagonistas del receptor de IL-2. Su empleo permite prevenir de forma eficaz el RA retrasando el inicio de la terapia con inhibidores de la calcineurina, lo que resulta de especial importancia en caso de insuficiencia renal (12, 13). También se pueden administrar los mismos inmunosupresores que para la terapia de mantenimiento pero a dosis más altas.

#### TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Se utilizan dosis menores que en la terapia de inducción. De manera general se puede hablar de "monoterapia" cuando se usa un solo fármaco para el tratamiento crónico, normalmente tacrolimus, ciclosporina o micofenolato; de "doble terapia" cuando se emplea tacrolimus o ciclosporina, más micofenolato o azatioprina; y de "triple terapia" cuando se asocian éstos a corticoides (13).

Los regímenes inmunosupresores a largo plazo son más intensivos en trasplantes cardíacos y renales (en el 80% de los cuales se utiliza la triple terapia) en comparación con los trasplantados hepáticos, que están mantenidos con ciclosporina o tacrolimus en monoterapia o con terapia doble junto con dosis bajas de esteroides a días alternos para evitar retrasos del crecimiento (12).

El creciente uso del micofenolato o del sirolimus en los esquemas de mantenimiento está permitiendo reducir la dosis de ciclosporina para prevenir la toxicidad renal.

#### Minimización de la inmunosupresión

El uso emergente de fármacos más potentes en las terapias de inducción y mantenimiento ha permitido minimizar la terapia inmunosupresora en un intento de disminuir la toxicidad para el paciente, así como sus consecuencias directas o indirectas a largo plazo (14). Además, los estudios de minimización de inmunosupresores en niños indican que esta práctica puede ser beneficiosa también para el injerto.

Existen dos grupos de fármacos candidatos para la minimización o supresión:

#### CORTICOSTEROIDES

Las estrategias de minimización de esteroides ofrecen a la población pediátrica una mejoría sustancial. Evitando la interferencia de éstos con el crecimiento, los pacientes pueden alcanzar mayor estatura en la edad adulta. Además, la eliminación de los efectos adversos cosméticos y la disminución del número de tomas diarias pueden suponer un incentivo de cara al mejor cumplimiento para los adolescentes (14, 15).

Las estrategias para la minimización de corticoides se pueden resumir en tres esquemas:

- Corticoides en días alternos: han demostrado mejorar el crecimiento en la población infantil. Sin embargo, este régimen se ha asociado a falta de cumplimiento accidental.
- Retirada después de una terapia inicial basada en corticoides: ciertos efectos adversos, como osteopenia, cataratas, hipertensión, alteraciones cardiovasculares y diabetes mellitas, aparecen muy pronto, por lo que una retirada posterior de los esteroides no impediría su presentación.
- Terapia sin esteroides: diversos estudios señalan que la eliminación de los esteroides del esquema inmunosupresor, en combina-

ción con una terapia de inducción intensiva con inhibidores del receptor de IL-2, minimiza el RA (11, 14, 15). Posteriormente estos niños pueden seguir una terapia de mantenimiento con tacrolimus y micofenolato de mofetilo, ambos a dosis más bajas que las usadas previamente en regímenes de triple terapia con esteroides.

La supresión de los esteroides, especialmente cuando se combina con una buena terapia de inducción, estabiliza la función del órgano, minimiza el RA y reduce la incidencia del RA refractario a esteroides. Estudios piloto de terapias libres de esteroides en adultos y niños han demostrado, además, menor incidencia de infección por CMV y virus de Epstein-Barr (VEB), postulando la posible implicación de las dosis de mantenimiento de esteroides en la replicación vírica (15).

#### INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Aunque estos fármacos han supuesto un gran avance al reducir la incidencia de RA, pueden producir vasoconstricción y lesión fibrosa en el injerto, con pérdida de su funcionalidad. La eliminación de estos agentes del régimen inmunosupresor puede disminuir la incidencia de hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y lesión crónica no inmune del injerto, aumentando así su esperanza de vida. Para minimizar el uso de estos agentes se pueden asociar otros inmunosupresores más fuertes, como micofenolato de mofetilo o sirolimus, y así retirarlos precozmente, pero terapias sin inhibidores de la calcineurina desde un inicio no son recomendables en niños (11, 14, 15).

### COMPLICACIONES A CORTO PLAZO DEL TRASPLANTE PEDIÁTRICO

#### Infecciones

La enfermedad infecciosa es una de las principales causas de morbilidad en los trasplantes de órgano sólido en la población pediátrica. Entre los múltiples factores de riesgo se incluyen la edad precoz, la malnutrición, la intubación endotraqueal, los catéteres, los días de hospitalización, la duración de la cirugía y

los factores relacionados con el tratamiento del paciente, como el régimen de inmunosupresión (16).

La edad es un factor determinante de la susceptibilidad a ciertos patógenos y la gravedad de la enfermedad. A menudo los niños pequeños carecen de inmunidad a muchos patógenos por diversas causas, como no haber completado aún el calendario vacunal. Por esta razón, en comparación con los adultos la población pediátrica presenta mayor riesgo de sufrir infecciones al ser sometida a un tratamiento inmunosupresor.

Las infecciones postrasplante tienden a seguir un patrón en función del tiempo transcurrido desde la cirugía en ausencia de tratamiento antimicrobiano. De esta manera, pueden diferenciarse tres tipos de infecciones:

#### INFECCIONES PRECOCES (0-30 DÍAS)

La mayoría se asocia a la técnica quirúrgica y es comparable a las que presenta cualquier cirugía mayor. Entre ellas se incluyen infecciones por *Candida* sp., neumonías e infecciones del tracto urinario.

Las bacteriemias postoperatorias se relacionan principalmente con la manipulación de catéteres, aunque también pueden ser consecuencia de la diseminación a partir de otro foco de infección, como una neumonía, una pielonefritis o una mediastinitis.

Otras causas de infección en este período son los patógenos presentes en el receptor antes del trasplante y que se reactivan como consecuencia del tratamiento inmunosupresor, como en el caso del virus del herpes simple (VHS). Otra posibilidad menos frecuente, aunque posible, es que la infección se transmita por un injerto contaminado.

Las infecciones nosocomiales causadas por virus respiratorios como el influenza, parainfluenza o sincitial (VRS) son más graves en este período precoz postrasplante (16).

#### INFECCIONES EN EL PERÍODO INTERMEDIO (1-6 MESES)

Son frecuentes las infecciones asociadas al tratamiento inmunosupresor y a las complicaciones postoperatorias, así como las originadas por una reactivación de organismos latentes en el receptor o en el injerto, como el CMV, el VEB o *Toxoplasma gondii*. El empleo de profilaxis frente al CMV puede modificar el período de aparición de éste, que puede manifestarse hasta en un tiempo superior a 6 meses posttrasplante.

#### INFECCIONES TARDÍAS

Este período está menos definido debido a que el tipo de infecciones que aparecen depende en gran medida del resultado del trasplante y del grado de inmunosupresión. El riesgo más alto de sufrir infecciones oportunistas graves se produce en pacientes con injertos con una funcionalidad deficitaria, con infección vírica crónica o comprometidos inmunológicamente. Por el contrario, el tipo y la gravedad de las infecciones observadas en pacientes con buena función de los órganos trasplantados resultan similares a los de los pacientes sanos.

Algunas infecciones pueden ocurrir en cualquier momento y están más relacionadas con el estado clínico e inmunocompetente del paciente:

#### INFECCIONES VÍRICAS

Las producidas por virus del tipo herpes, como el CMV, el VEB, el VHS y el virus de la varicela zóster (VVZ), entre otros, constituyen una causa importante de morbilidad en el paciente pediátrico trasplantado. Se caracterizan por su capacidad de permanecer latentes y reactivarse de manera intermitente y espontánea o tras su estimulación por diversos factores, como la inmunosupresión del paciente. Su identificación se ha visto muy favorecida por la disponibilidad de nuevas técnicas de diagnóstico molecular (16).

#### *Citomegalovirus*

La primoinfección por CMV ocurre habitualmente en las 2 primeras décadas de vida. Pue-

de presentarse como una infección asintomática o como un síndrome tipo mononucleosis (aproximadamente en el 50% de la población). La infección por CMV es una de las complicaciones infecciosas más importantes postrasplante.

Son varios los factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de la infección; el principal es la infección primaria del injerto (donante positivo/receptor negativo).

En el paciente pediátrico trasplantado el tratamiento con anticuerpos antitimocíticos y anticuerpos monoclonales anti-CD3 incrementa el riesgo de infección por CMV.

Por otro lado, se ha visto que la infección por CMV eleva la susceptibilidad del paciente a padecer otras infecciones oportunistas, como la aspergilosis, o de tener en el futuro enfermedad linfoproliferativa, además de incrementar el riesgo de rechazo (17).

En los últimos años se han desarrollado técnicas para el diagnóstico del CMV. Actualmente se determina el estado serológico del paciente antes y después del trasplante.

El ganciclovir por vía intravenosa constituye la terapia de elección para el tratamiento de la enfermedad por CMV, aunque hay que ser cautos por la posible aparición de mielotoxicidad.

El foscarnet, un inhibidor competitivo de la ADN-polimerasa vírica, y el cidofovir, un análogo de nucleótido con amplio espectro antivírico, son las alternativas terapéuticas en caso de resistencia al ganciclovir. Debe tenerse en cuenta que ambos fármacos pueden producir nefrotoxicidad.

El valganciclovir, profármaco del ganciclovir utilizado por vía oral, también ha demostrado su eficacia como profiláctico. Aún no se ha establecido su dosis óptima en niños, pero en estudios recientes ha probado ser tan seguro y

eficaz como el ganciclovir en la profilaxis de infecciones frente al CMV en pacientes pediátricos trasplantados de riñón, hígado o ambos (18).

El beneficio de añadir globulinas hiperinmunes frente al CMV sigue siendo discutido. En caso de infección también debe valorarse la reducción del tratamiento inmunosupresor.

A pesar del éxito del tratamiento la infección por CMV se repite en una tercera parte de los receptores de órganos sólidos. La incidencia de resistencias en los pacientes que reciben profilaxis se estima entre un 0 y un 13% (16).

#### *Virus de Epstein-Barr*

Es un herpes virus ubicuo en humanos que tiene capacidad para transformar e inmortalizar los linfocitos B, provocando una infección latente de por vida. En el huésped sano la proliferación de las células B inmortalizadas está limitada por los linfocitos T citotóxicos, pero en los receptores de trasplante la terapia inmunosupresora afecta a esta respuesta creando el potencial para una linfoproliferación incontrolada.

El VEB puede cursar como una infección asintomática, pero se ha asociado con un amplio número de enfermedades en el paciente trasplantado pediátrico, como la mononucleosis, la enfermedad linfoproliferativa y el linfoma (16).

La infección primaria por VEB se asocia con frecuencia al trasplante de un órgano de donante seropositivo a un receptor seronegativo, lo que implica un elevado riesgo de desarrollar enfermedad linfoproliferativa antes de los 12 meses siguientes al trasplante. La población pediátrica tiene un riesgo aumentado de desarrollar esta enfermedad.

En general, el objetivo del tratamiento es promover la regresión de la enfermedad con una mínima morbilidad preservando la funcionalidad del injerto. Está ampliamente aceptada la reducción de la inmunosupresión como estra-

tegia inicial en el manejo de la mayoría de las manifestaciones de la infección por VEB. El posible beneficio y el momento óptimo de iniciar la terapia con agentes antivirales, Ig intravenosas, anticuerpos monoclonales, IFN y/o quimioterapia siguen siendo puntos controvertidos.

#### *Otros herpes virus*

Por lo general, la reactivación del VHS se produce poco después del trasplante en personas seropositivas no sometidas a profilaxis antivírica. La infección primaria por transmisión desde el injerto es poco frecuente pero los niños seronegativos pueden adquirir el virus de contactos cercanos. Aunque resulta frecuente la manifestación orolabial del virus, también puede aparecer en forma de neumonitis, esofagitis o hepatitis. La profilaxis antivírica en los pacientes seropositivos para VHS durante los primeros 3 meses después del trasplante ha supuesto un gran avance en su manejo.

Los niños pequeños que no están totalmente inmunizados sufren riesgo de desarrollar infección primaria por VVZ en sus formas más graves después del trasplante, con afectación visceral, que puede producir encefalitis, neumonía o hepatitis, por lo que se recomienda que los niños sean inmunizados contra VVZ antes del trasplante. Las formas graves de infecciones por VHS y VVZ deben tratarse con aciclovir intravenoso (16).

#### *Infecciones víricas adquiridas en la comunidad*

Los virus influenza, parainfluenza y VRS son causantes habituales de infecciones del tracto respiratorio superior en los niños, pero en receptores de trasplantes se asocian con un alto riesgo de neumonía.

La inmunización contra el virus influenza se debe realizar anualmente, tanto al niño trasplantado como a los contactos cercanos, como familiares y profesionales sanitarios.

La profilaxis con el anticuerpo monoclonal específico contra el VRS, palivizumab, se recomienda en niños de alto riesgo menores de

24 meses. Algunos expertos apoyan su uso como profilaxis para menores de 1 año que vayan a ser trasplantados durante la temporada de VRS (16).

### *Polyomavirus o virus BK*

La infección por *Polyomavirus hominis* tipo 1, también conocido como "virus BK", ocurre normalmente durante la infancia, quedando latente en las células renales y urogenitales (19). Su reactivación se da sólo en un 5% de personas sanas. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal su replicación se asocia con nefritis tubulointersticial y estenosis uretral. El tratamiento no está bien definido. En algunos estudios se ha empleado cidofovir a dosis bajas con buenos resultados, pero la evidencia disponible es aún débil. Una reducción prudente de la inmunosupresión y una vigilancia activa frente a un posible rechazo del injerto suelen dar buenos resultados.

### INFECCIONES NO VÍRICAS

Las infecciones bacterianas y por hongos pueden ocasionar graves problemas después de un trasplante. A pesar de que las estrategias profilácticas han disminuido el riesgo de infección, en los últimos años han surgido bacterias multirresistentes difíciles de tratar, como bacterias Gram positivas (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y enterococos resistentes a vancomicina) o negativas (*Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado [BLEE]).

Los procedimientos quirúrgicos y diagnósticos invasivos, los catéteres, las estancias hospitalarias prolongadas y el alto uso de antimicrobianos son factores de riesgo para contraer infecciones nosocomiales por bacterias multirresistentes. La vigilancia de los cultivos y antibiogramas, así como el conocimiento de los patrones locales de resistencia, pueden ser útiles en la orientación de la terapia antibiótica empírica.

Las infecciones fúngicas oportunistas se consideran una complicación importante en los receptores de trasplantes. La mayoría las causan especies de *Candida* y *Aspergillus* y son comunes

en el período precoz del postrasplante pulmonar. La aspergilosis es la causa más frecuente de absceso cerebral en los pacientes trasplantados y en pacientes con trasplante pulmonar puede causar RC. La infección por CMV puede predisponer a la infección por *Aspergillus* (16).

### INFECCIONES OPORTUNISTAS

*Pneumocystis jirovecii* es una causa importante de neumonía en los pacientes inmunocomprometidos. Generalmente se presenta entre el primer y el sexto mes postrasplante, aunque es poco frecuente por el uso generalizado de la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol. Ésta también podría realizarse con pentamidina, dapsona, atovacuona o clindamicina y pirimetamina si es necesario.

Otro patógeno oportunista en individuos inmunocomprometidos es el *Toxoplasma gondii*, que puede aparecer como primoinfección o por la reactivación de una infección latente, especialmente en receptores de trasplante cardíaco seronegativos con donante seropositivo. La fiebre suele ser el único síntoma clínico, aunque una diseminación del parásito al SNC puede producir síntomas de meningoencefalitis. La administración profiláctica de pirimetamina a receptores de trasplante cardíaco de donante seropositivo es de gran utilidad.

Aunque es poco común después de un trasplante, la infección por *Mycobacterium tuberculosis* se asocia con una importante morbilidad y suele provocar afectación extrapulmonar. El tratamiento se plantea como un desafío ya que existen importantes interacciones entre los fármacos antituberculosos y los inmunosupresores, lo que eleva el riesgo de producir hepatotoxicidad. La profilaxis con isoniacida está indicada en la mayoría de los pacientes con evidencia de tuberculosis latente (16).

### COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE PEDIÁTRICO

Las principales complicaciones que presenta el enfermo trasplantado a medio y largo plazo son dos: hiperlipemia y nefrotoxicidad.



La hiperlipemia está causada principalmente por el tratamiento inmunosupresor, que favorece tanto la enfermedad cardiovascular como el RC. La nefrotoxicidad crónica, proceso grave, progresivo e irreversible, afecta a todos los tipos de trasplantes y se debe fundamentalmente al uso de inhibidores de la calcineurina y otros fármacos nefrotóxicos. El manejo clínico se basa en la reducción del empleo de inhibidores de la calcineurina con pautas alternativas de inmunosupresión.

También puede evitarse el uso de esteroides, lo que mejora los niveles de colesterol, la hipertensión arterial y la frecuencia de diabetes mellitus y, por tanto, la frecuencia de eventos adversos cardiovasculares (20).

#### **Malignidad tumoral**

El desarrollo de tumores malignos es un importante problema al que se enfrentan los receptores pediátricos de trasplantes (21). La importancia de los mecanismos inmunológicos en la oncogénesis se pone de manifiesto en el estrecho vínculo entre la inmunosupresión crónica y el desarrollo de tumores malignos (19). Entre los factores de riesgo asociados a este problema se han asociado la edad del paciente en el momento del trasplante, el órgano trasplantado (resulta más frecuente en trasplantes de intestino, corazón y pulmón que en los de riñón e hígado) y la intensidad del tratamiento inmunosupresor.

### **ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO TRASPLANTADO**

#### **Monitorización farmacocinética**

##### **CICLOSPORINA**

La monitorización de sus niveles para optimizar el tratamiento inmunosupresor ha despertado gran interés y controversia. Hay cierto consenso internacional en cuanto a la determinación de la concentración mínima ( $C_{min}$ ), realizando la extracción dentro de la hora anterior de la dosis matinal, y en hacerlo a partir de muestras de sangre total, utilizando EDTA como anticoagulante.

Pero los últimos estudios multicéntricos coinciden en señalar que la  $C_{min}$  no es un buen indicador de la exposición total al fármaco, como indica su baja correlación con el área bajo la curva (AUC), que se revela como un factor determinante en la evolución del injerto. La determinación del AUC es de difícil aplicación en la práctica diaria, ya que requiere un elevado número de extracciones y un coste analítico elevado.

La concentración a las 2 horas posdosis ( $C_{2h}$ ) es el mejor predictor del AUC, por lo que en la actualidad se emplea este punto de muestreo para la monitorización de la ciclosporina, sobre todo en pacientes trasplantados de hígado, riñón y corazón. Los rangos terapéuticos propuestos para trasplantes de riñón e hígado se muestran en la tabla 2 (22).

##### **TACROLIMUS**

Al igual que la ciclosporina, la monitorización de sus concentraciones sanguíneas resulta muy útil para la optimización de la terapia inmunosupresora, pues minimiza el riesgo de producir efectos tóxicos. El tacrolimus presenta una elevada variabilidad farmacocinética (especialmente en el proceso de absorción) y un estrecho margen terapéutico.

La determinación de la  $C_{min}$  supone la forma más sencilla y habitual de monitorización, ya que presenta una buena correlación con el AUC, pero su relación con los eventos clínicos no está bien establecida.

Los valores de  $C_{min}$  deben encontrarse entre 10 y 20 ng/ml durante el primer año tras el trasplante y entre 5 y 15 ng/ml a partir de entonces.

##### **MICOFENOLATO DE MOFETILO**

Cuando se comercializó no se recomendaba su monitorización periódica, pero se ha observado que la administración de dosis fijas da lugar a concentraciones plasmáticas muy variables. Esto, unido a las interacciones que presenta con otros inmunosupresores (ciclosporina, ta-



TIPO DE TRASPLANTE	TIEMPO DESDE EL TRASPLANTE	C <sub>2h</sub> TERAPÉUTICA (ng/ml)
Hígado	0-3 meses	1.000
	3-6 meses	800
	> 6 meses	600
Riñón	1 <sup>er</sup> mes	1.700
	2. <sup>o</sup> mes	1.500
	3 <sup>er</sup> mes	1.300
	4-6 meses	1.100
	7-12 meses	900
	> 12 meses	800

Estas concentraciones (con un rango  $\pm 20\%$ ) deben alcanzarse a los 3-5 días postrasplante. Un tiempo de muestreo con una desviación de  $\pm 15$  minutos es aceptable.

Tabla 2. Rangos terapéuticos de ciclosporina

crolimus y sirolimus), hace que la mayoría de los centros hayan optado por su monitorización rutinaria.

Según los últimos estudios, el AUC<sub>0-12 h</sub> parece ser el parámetro analítico más útil para la monitorización del ácido micofenólico en las estrategias de individualización posológica (23).

#### SIROLIMUS (RAPAMICINA)

Se precisa la monitorización de sus concentraciones para optimizar su tratamiento, ya que existe poca correlación entre la dosis administrada y la C<sub>min</sub> o el AUC, en los que influye la edad del paciente (por los cambios en la expresión de la UDP-glucuronosiltransferasa durante el desarrollo del niño). Además, la semivida del sirolimus es más corta en niños que en la población adulta (24).

#### Información al paciente trasplantado

Educación e informar al paciente trasplantado sobre su medicación y su enfermedad es fundamental, ya que el fracaso del cumplimiento del tratamiento farmacológico causa inmediatamente el rechazo del órgano trasplantado. Además, estos pacientes suelen estar polimedicados por la presencia de patologías asociadas, como hipertensión, diabetes o hiperlipemia, que también requieren medicación.

Por otro lado, como ya se ha comentado, en los pacientes con tratamiento inmunosupresor el riesgo de infección es mayor, por lo que la administración de antiinfecciosos resulta habitual tanto para la profilaxis como para el tratamiento. De este modo, el paciente trasplantado presenta un elevado riesgo de interacciones medicamentosas.

La mayoría de los inmunosupresores se metabolizan a nivel hepático por el citocromo CYP3A. Cualquier fármaco que active, inhiba o sea sustrato de esta enzima es susceptible de interaccionar con ellos. Existe además la posibilidad de interacciones farmacodinámicas, como la potenciación de la nefrotoxicidad de la ciclosporina o del tacrolimus por otros fármacos nefrotóxicos (como la eritromicina, los antiinflamatorios no esteroideos, los aminoglucósidos, la anfotericina B o el aciclovir).

Muchos de los inmunosupresores interaccionan con los alimentos (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y micofenolato), por lo que debe recomendarse su administración 1 hora antes o 2 horas después de la ingesta de alimentos. Es importante que el farmacéutico conozca todas estas interacciones y se anticipe a ellas.

También resulta fundamental informar sobre la forma de administrar la medicación, ya que repercute directamente en la eficacia del tratamiento.

Algunos de estos fármacos presentan ritmo circadiano de metabolización; por ejemplo, la metabolización de la ciclosporina es, en general, menor por la noche, por lo que si el paciente está tratado con dosis diferentes a lo largo del día, es aconsejable administrar la dosis más elevada por la mañana. Con el tacrolimus ocurre al contrario y se aconseja administrar la dosis más alta por la noche.

#### Adherencia al tratamiento

Resulta esencial para la supervivencia del injerto a largo plazo. En general, los pacientes pediátricos y los adolescentes suelen ser malos cumplidores en comparación con la población adulta, lo que se asocia a una mayor tasa de fracasos del tratamiento inmunosupresor con pérdida del injerto (25).

Una manera de favorecer el cumplimiento es ajustar la posología en función de su estilo de vida y recomendar tomar la medicación siempre de la misma manera (se debe evitar el zumo de pomelo).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alegre ML, Florquin S, Goldman M. Cellular mechanisms underlying acute graft rejection: time for reassessment. *Curr Opin Immunol*. 2007; 19: 563-8.
2. Cascalho M, Platt JL. Basic mechanisms of humoral rejection. *Pediatr Transplant*. 2005; 9: 9-16.
3. Tinckam KJ, Sayegh MH. Transplantation tolerance in pediatric recipients: lessons and challenges. *Pediatr Transplant*. 2005; 9: 17-27.
4. Del Mar Fernández De Gatta M, Santos-Buelga D, Domínguez-Gil A, García MJ. Immunosuppressive therapy for paediatric transplant patients: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41: 115-35.
5. Magee JC, Bucuvalas JC, Farmer DG, Harmon WE, Hultbert-Shearon TE, Mendeloff EN. Pediatric transplantation. *Am J Transplant*. 2004; 4 Suppl 9: 54-71.
6. Medeiros-Domingo M, Romero-Navarro B, Valverde-Rosas S, Delgadillo R, Varela-Fascinetto G, Muñoz-Arizpe R. Renal transplantation in children. *Rev Invest Clin*. 2005; 57: 230-6.
7. Bocardo G, Moreno J, Redondo E, Resel L. Aspectos generales del trasplante renal infantil. *Clinicas urológicas de la Complutense* 1999. 1999; 7: 367-78.
8. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*. 14.<sup>a</sup> ed. Lexi Comp. Ohio; 2008.
9. Concha S, Guzmán A, Velasco CA. Trasplante hepático pediátrico: complicaciones y agentes inmunosupresores. *Rev Gastrohnp* 2009. 2009; 11: 120-9.
10. Tredger JM, Brown NW, Dhawan A. Immunosuppression in pediatric solid organ transplantation: opportunities, risks, and management. *Pediatr Transplant*. 2006; 10: 879-92.
11. Smith JM, Nemeth TL, McDonald RA. Current immunosuppressive agents in pediatric renal transplantation: efficacy, side-effects and utilization. *Pediatr Transplant*. 2004; 8: 445-53.
12. Kelly DA. Current issues in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006; 10: 712-20.
13. Camino M, Maroto E, Greco R. *Protocolos de la AEP. Cardiología: 18. Trasplante cardíaco pediátrico*. 2005. [Acceso el 25 de febrero de 2011]. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18\\_trasplante\\_cardiaco.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18_trasplante_cardiaco.pdf).
14. Sarwal M, Pascual J. Immunosuppression minimization in pediatric transplantation. *Am J Transplant*. 2007; 7: 2227-35.
15. Sarwal MM. Out with the old, in with the new: immunosuppression minimization in children. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008; 13: 513-21.
16. Fonseca-Aten M, Michaels MG. Infections in pediatric solid organ transplant recipients. *Semin Pediatr Surg*. 2006; 15: 153-61.
17. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1998; 338 (24): 1741-51.
18. Lapidus-Krol E, Shapiro R, Amir J, Davidovits M, Steinberg R, Mor E, et al. The efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir in the prevention of symptomatic CMV infection in children after solid organ transplantation. *Pediatr Transplant*. 2010; 14: 753-60.
19. Larosa C, Jorge Baluarte H, Meyers KE. Outcomes in pediatric solid-organ transplantation. *Pediatr Transplant*. 2011; 15: 128-41.
20. Silverstein DM, Mitchell M, LeBlanc P, Boudreaux JP. Assessment of risk factors for cardiovascular disease

in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2007; 11: 721-9.

**21. Gross TG, Savoldo B, Punnett A.** Posttransplant lymphoproliferative diseases. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57: 481-503, table of contents.

**22. Belitsky P, Levy GA, Johnston A.** Neoral absorption profiling: an evolution in effectiveness. *Transplant Proc*. 2000; 32 (3A Suppl): 45S-52.

**23. Staatz CE, Tett SE.** Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ

transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46: 13-58.

**24. Filler G, Bendrick-Peart J, Christians U.** Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil and sirolimus in children. *Ther Drug Monit*. 2008; 30: 138-42.

**25. Meyers KE, Thomson PD, Weiland H.** Noncompliance in children and adolescents after renal transplantation. *Transplantation*. 1996; 62: 186-9.