

Moderador: Jesús Jiménez

Puesta al día

Javier Manzanares López-Manzanares

Sección de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Al comienzo del siglo XXI el trasplante hepático se ha consolidado como un tratamiento habitual en las unidades de hepatología pediátrica. El número de trasplantes efectuados en todo el mundo ha aumentado exponencialmente desde que esta técnica perdió su carácter experimental. La disponibilidad de nuevos fármacos inmunosupresores y el refinamiento de las técnicas quirúrgicas han influido en la mejoría de la supervivencia de los pacientes al año del trasplante, pasando de un 20% al 30% en los años setenta al 80%-90% en la década de los noventa^{1,2}.

En el trasplante hepático pediátrico influyen varios aspectos muy importantes como son: la escasez de donantes adecuados; el conseguir una inmunosupresión más eficaz con menos efectos secundarios a corto y largo plazo; el elevado riesgo de desarrollar un síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT); el desarrollo de tumores *de novo*, dependientes del mantenimiento de la inmunosupresión de por vida; el impacto del trasplante en la calidad de vida del niño cuando sea adulto y los elevados costes financieros del procedimiento.

Aunque el trasplante hepático infantil representa el 10%-15% de los trasplantes efectuados en los diferentes países¹, las mayores aportaciones e innovaciones quirúrgicas han sido realizadas por los cirujanos involucrados en el cuidado de este grupo de población. Los primeros trasplantes hepáticos con buenos resultados fueron realizados en niños por Thomas E Starzl y su equipo en la Universidad de Colorado. El primer trasplante hígado-corazón fue realizado en un niño con hipercolesterolemia familiar homocigota, demostrando que algunas enfermedades metabólicas congénitas podían ser curadas con un trasplante hepático.

En España según datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) el porcentaje de trasplantes pediátricos realizados en el período 1992-2001 es del $6,8 \pm 2,4$ % (3,9-11,7). Si consideramos la cifra total de 6.850 trasplantes incluidos en el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) correspondientes al período 1984-2000, 306 trasplantes (4,4%) corresponden a receptores menores de 15 años³.

El porcentaje de donantes menores de 15 años en España ha disminuido significativamente en los últimos años, de tal modo que en 1992 era el 10% del total de donaciones y en el año 2001 es el 3,2%. En el grupo de edad entre 15 y 45 años se obtienen datos similares con porcentajes de donaciones del 59% y 34,1% en los años 1992 y 2001 respectivamente⁴. Este descenso de donantes es importante ya que este grupo de edad constituye el "pool" de donantes óptimos para la realización de técnicas de reducción o bipartición del injerto que permiten multiplicar por dos los recursos.

Las posibilidades de trasplante, hoy día, en menores de 16 años son del 66% y el porcentaje de fallecimientos en lista de espera en el año 2001 ha sido del 5,2%. La media y la mediana de días en lista de espera son 98,1 y 36 días respectivamente. En nuestro equipo de trasplante las cifras de tiempo global en lista de espera para este grupo de edad son 69,7 y 60,5 días respectivamente. En las urgencias hepáticas infantiles el 88% de los pacientes pediátrico en urgencia 0 logra ser trasplantado y el 80% en menos de 72 horas⁴.

Las indicaciones de trasplante hepático infantil no han sufrido variaciones significativas desde que esta técnica ha sido implantada en nuestro país. En el año 2001 la distribución por patologías es la siguiente: colestasis 44%, alteraciones metabólicas 16%, insuficiencia hepática aguda 16%, cirrosis no biliares 4%, retrasplante 14%, otras indicaciones 6%⁴.

El número total de trasplantes hepáticos realizados en el año 2001 ha sido de 972. La procedencia del injerto ha sido: donante cadáver 926; donante vivo 20 (2,0%), menores de 2 años: 4 y adultos (30 \geq 60 años): 16; "split" 12 (1,2%); asistolia 2 y 12 dominó⁴.

Desde sus comienzos el trasplante hepático infantil se ha enfrentado a la escasez de donantes de tamaño adecuado, problema acuciante ya que la gran mayoría de los candidatos son lactantes y niños pequeños, en casi todas las series los menores de 3 años constituyen el 60%-70% y los menores de un año el 30%-40%¹, proporción que aumenta progresivamente a medida que se expande el campo de las indicaciones.

La implementación del número de donantes ha dependido del desarrollo de técnicas innovadoras, algunas de ellas con el objetivo de compartir el hígado entre varios donantes.

Injerto reducido: Esta técnica fue validada en la década de los ochenta. Sin embargo ha sido muy criticada ya que no aumenta significativamente la disponibilidad de hígados donantes y además puede perjudicar a los receptores adultos a expensas de los infantiles, a pesar de que los receptores pediátricos representan el 10% de los pacientes en lista de espera. Actualmente se considera superado, excepto cuando el hígado donante es demasiado pequeño para permitir una bipartición segura, tiene una lesión focal o ha sido obtenido de un donante marginal.

Bipartición hepática: La bipartición ha sido validada en los años noventa. Se basa en la partición del hígado para obtener dos injertos implantables en dos receptores. Habitualmente el lóbulo derecho es trasplantado a un adulto y el lóbulo izquierdo a un niño. Con esta técnica sí se logra aumentar significativamente el "pool" de donantes.

El concepto de "split" tiene una serie de limitaciones que restringen su aplicación. Los hígados que permiten una bipartición segura no llegan a representar el 30% del total de donaciones y corresponden al grupo de los denominados donantes óptimos (menores de 40 años, estancia corta en la unidad de cuidados intensivos, hemodinámicamente estables, función hepática normal y ausencia de esteatosis). Es importante señalar que la supervivencia del injerto a largo plazo en niños que reciben injertos de donantes adultos es significativamente menor que la que se obtiene cuando se les implanta un hígado de donantes menores de 18 años (63% frente a 81%, a los 3 años).

Esta técnica solo ha logrado implantarse en un pequeño grupo de centros altamente motivados y que suelen trasplantar adultos y niños. La dificultad de su generalización radica en que es técnicamente muy compleja, prolongada y necesita una serie de condiciones logísticas (proximidad de los centros trasplantadores, varios quirófanos) para conseguir un tiempo mínimo de isquemia. Según el RETH en el año 2001 solo el 1,2% del total de trasplantes realizados lo ha sido con técnicas de "split"³. En U.S.A el 8,6% de los trasplantes pediátricos registrados (n=640) en el período 1995-2000 fueron injertos "split" obtenidos de donantes cadáver¹.

Con el aumento de experiencia, la tasa de complicaciones quirúrgicas es similar a las que se presentan en el trasplante con injerto completo. Actualmente se ha generalizado la bipartición *in situ* consiguiéndose una impresionante disminución de las complicaciones quirúrgicas, aunque todavía un 10%-15% presentan estenosis de la anastomosis biliar. La supervivencia de los niños tras el trasplante es excelente independientemente del

tipo de injerto utilizado. Sin embargo la supervivencia al año del injerto es menor en el "split" que en los trasplantes reducidos o completos, 64,3%, 71,6% y 80% respectivamente⁵.

Los recién nacidos y lactantes muy pequeños, con peso menor de 5 kg, representan menos del 5% de los candidatos pediátricos a trasplante. En estos pacientes que muchas veces necesitan un trasplante urgente, las posibilidades de obtención de un hígado completo de grupo y peso compatibles son mínimas, por lo que la preparación del injerto a implantar a partir de uno mayor, debe lograr un tamaño adecuado, en ocasiones será un injerto monosegmentario (habitualmente el segmento III aunque también se ha utilizado el II), una correcta reconstrucción vascular y biliar y considerar la indicación precoz o tardía del cierre de la pared abdominal⁶.

Un aspecto que hay que considerar es la priorización de los niños en las listas de espera de trasplante hepático, independientemente de la existencia de listas individualizadas para cada uno de los grupos de edad, niños y adultos. Eurotrasplant decidió en el año 1998 cambiar la definición de donante pediátrico y basarla en el peso (< 40 kg) en vez de la edad (< 16 años) para disminuir el tiempo en lista de los candidatos adultos de poco peso. Sin embargo dado el mejor resultado de los niños que reciben un hígado de un donante pediátrico podemos concluir con McDiarmid que "por utilidad y justicia los receptores pediátricos deben tener alguna preferencia para recibir órganos de donantes pediátricos". Además puesto que los factores que influyen en la mortalidad de los pacientes pediátricos en lista de espera, edad menor de un año y retraso del crecimiento, son diferentes de los adultos quizás habría que establecer unos criterios específicos de priorización de la lista pediátrica y distintos de la lista de espera de los adultos⁷.

La organización Nacional de Trasplantes al establecer los criterios de distribución de órganos considera que en el **trasplante electivo** serán ofertados al turno de trasplante pediátrico, los órganos de donantes menores de 15 años y que ante un posible donante de hígado-intestino, se dará prioridad nacional a los receptores candidatos a dicho trasplante. En los pacientes incluidos en **urgencia 0**, existe prioridad nacional para los receptores infantiles en este código, no existiendo obligación de aceptación de cualquier peso y el período de retrasplante urgente se amplía hasta los primeros 30 días postrasplante. La compatibilidad de grupo sanguíneo aceptada entre donante/receptor en el trasplante infantil es: O para O y B; B para B y AB; A para A y AB para AB.

Trasplante de donante vivo relacionado

La justificación del desarrollo de trasplantes con órganos obtenidos de donantes vivos relacionados fue la escasez de órganos para receptores de bajo peso y disminuir la mortalidad en lista de espera que alcanzaba cifras

insoportables. El trasplante de donante vivo plantea unos problemas éticos específicos ya que un individuo sano asume un riesgo quirúrgico que puede comprometer su vida y del que obtiene como único beneficio, no su salud, sino el beneficio psicológico del conocimiento de haber salvado otra vida. Por tanto un programa de trasplante de donante vivo debe haber sido aprobado por el Comité Ético de la institución donde se va a realizar y debe garantizar la seguridad del donante, cualquier riesgo extra implicará su exclusión como donante apto. Más aún la resección hepática en el donante debe ser limitada para evitar cualquier efecto adverso no deseado (fallo hepático por masa hepática insuficiente) y a su vez el receptor debe recibir un injerto de tamaño suficiente para evitar las complicaciones derivadas de un injerto pequeño para el peso del receptor y el fallo del mismo. Por tanto el equipo quirúrgico que asume un programa de donante vivo debe tener una amplia experiencia en la cirugía hepática del adulto (resecciones, segmentectomías, etc.) y en el trasplante hepático especialmente en todas las técnicas de reducción de injertos y en la bipartición hepática.

El trasplante de donante vivo tiene varias ventajas sobre el trasplante de donante cadáver, además de disminuir la escasez de órganos y acortar el período de permanencia en lista de espera, permite la posibilidad de realizar el trasplante de modo electivo en el mejor momento del receptor, cuando se han corregido todos los problemas derivados de su hepatopatía, disminuyendo los factores de riesgo que pueden incidir negativamente en el resultado del trasplante. Una buena situación pretrasplante contribuye a la excelente supervivencia de los pacientes y del injerto, 91% y 89% a los 5 años respectivamente, en prácticamente todas las series.

Aunque el trasplante de donante vivo es una técnica válida, su disponibilidad no debe hacer que disminuyan nuestros esfuerzos para aumentar la donación de órganos procedentes de donantes cadáver. En nuestro país el número de trasplantes realizados con hígados procedentes de donante vivo se ha incrementado en los últimos años, en el período 1993-1999 se realizaron 6 trasplantes de donante vivo, todos ellos en niños mientras que en los años 2000-2001 se han trasplantado 30 enfermos de los cuales sólo 6 han sido trasplantes pediátricos y el resto 24, corresponden a pacientes adultos. Este desarrollo vertiginoso de la técnica en los programas de adultos traduce la escasez de donaciones y la alta mortalidad de los pacientes adultos en lista de espera y segundo, que aún con una mortalidad del 5% en lista de espera pediátrica, el donante vivo no es prioritario en pediatría. Con una verdadera potenciación de las técnicas de bipartición, tanto de hígados procedentes de donantes pediátricos como de donantes adultos, podría satisfacerse completamente las necesidades del trasplante infantil y no sería necesario el trasplante de donante vivo, excepto en los

casos urgentes en los que no se obtiene un donante cadáver o cuando el momento de realización del trasplante es vital^{8,9}.

Otros procedimientos ideados para suplir la escasez ya mencionada de órganos, disminuir la mortalidad en lista y cubrir las necesidades específicas de algunos pacientes con determinadas etiologías son:

Trasplante auxiliar heterotópico

La realización de un trasplante auxiliar puede estar indicada en algunos pacientes con fallo hepático agudo y encefalopatía, en los que la biopsia hepática demuestra la ausencia de daño estructural y en los que las probabilidades de recuperación del hígado nativo son muy altas.

Trasplante "dominó"

En algunos pacientes con enfermedades de depósito o errores congénitos del metabolismo, puede estar indicada la realización de un trasplante hepático con un injerto obtenido con la técnica denominada "dominó".

Los avances en el tratamiento inmunosupresor han jugado un papel muy importante en la evolución y el éxito del trasplante hepático. El desarrollo de nuevos inmunosupresores más eficaces que la asociación inicial de corticoides y azatioprina ha permitido la expansión del trasplante de órganos consiguiendo menores tasas de rechazo y aportando al clínico una mayor flexibilidad a la hora de diseñar protocolos inmunosupresores bien tolerados por los pacientes. A medida que la preocupación por el rechazo ha ido disminuyendo, la atención se ha dirigido a minimizar la toxicidad y morbilidad derivada de estos fármacos y a diseñar regímenes terapéuticos diseñados específicamente para cada paciente, es lo que ha comenzado a denominarse "inmunosupresión a la carta". En la tabla 1 se recogen los inmunosupresores actualmente disponibles en el mercado, su lugar de acción y sus indicaciones.

El progreso comenzó con la introducción de la ciclosporina en la década de los ochenta, añadiéndose el tacrolimus en los noventa, de modo que la pauta inmunosupresora inicial en la mayoría de los grupos está constituida por un fármaco inhibidor de la calcineurina, ciclosporina (en forma de microemulsión oral) o tacrolimus, asociado a corticoides. En los últimos años se ha generalizado el uso de tacrolimus y prednisona o prednisolona. En algunos centros se añade como terapia inductora azatioprina o anticuerpos antilinfocitarios poli o monoclonales. A lo largo del seguimiento se reduce la inmunosupresión y muchos programas mantienen a los pacientes en monoterapia (ciclosporina o tacrolimus) sin corticoesteroides a partir de los 6 ó 12 meses del trasplante.

La denominada terapia inmunosupresora clásica tiene una eficacia aceptable, pero entre el 30% y el 60% de los pacientes desarrollarán uno o más episodios de rechazo celular agudo que van a requerir aumento del tratamien-

TABLA 1. Fármacos inmunosupresores. Lugar de acción. Indicaciones

Agente	Lugar de acción		Indicación principal		Tto. Rechazo	
	Celular	Ciclo célula	Inducción	Mantenimiento	Agudo	Crónico
Cortioesteroides	múltiple	Go	+	+	+	-
Azatioprina	metab. Purinas	S	+	+	-	-
MMF	inosin dehidrog	S	+	+	-	+?
ATG/ALG	múltiple	Go	+	-	+	-
Basiliximab	IL-2R	G1	+	-	?	?
Daclizumab						
OKT3	CD3	Go	+	-	+	-
Ciclosporina	calcineurina	G1	+	+	-	-
Tacrolimus	calcineurina	G1	+	+	+	+?
Rapamicina	mTOR	S	+	+	?	?

ALG: Globulina antilinfocito; ATG: Globulina antitímocito; MMF: mofetil micofenolato. *Catral MS. Sem Liver Dis 2000;20:523-531*

to inmunosupresor, lo que incidirá en su estancia hospitalaria y en un aumento de la morbilidad y de la toxicidad de los fármacos empleados, mayor riesgo de infecciones, tumores y en el niño seronegativo pretrasplante al virus de Epstein-Barr (VEB) en la probabilidad de desarrollo de un síndrome linfoproliferativo.

El objetivo de lograr una inmunosupresión eficaz en evitar el rechazo, con la mínima toxicidad y ajustada a las características individuales de cada paciente hace que se estén diseñando nuevos regímenes de tratamiento en los que se combinan los diferentes fármacos disponibles en la actualidad según su modo de acción, potencia inmunosupresora y efectos tóxicos que cubran las necesidades de cada trasplantado, valorando de modo individual el riesgo de rechazo y sus costes. Se utilizarán pautas inmunosupresoras más enérgicas en los pacientes con gran probabilidad de desarrollar rechazo. En la población infantil este grupo lo constituye la hepatitis autoinmune, que tiene la mayor tasa de rechazo tras el trasplante. En estos pacientes la adición de otros inmunosupresores como los anticuerpos anti-receptor de interleucina-2 (basiliximab o daclizumab), micofenolato o sirolimus, a la pauta clásica puede ser el método adecuado para lograr la inmunosupresión adecuada. Otro grupo es el de los receptores pequeños, en los que el rechazo agudo puede comprometer el flujo arterial y ambos condicionar la pérdida del injerto, sin embargo en estos pacientes hay que contrapesar los beneficios del aumento de la inmunosupresión con el riesgo de desarrollo de un SLPT, puesto que la práctica totalidad de ellos son seronegativos frente al VEB. En los adultos los receptores de trasplante hepático por cirrosis por virus C son otro grupo con mayores tasas de rechazo y en los que la excesiva administración de corticoides favorece la replicación viral y puede agravar la recidiva de la hepatitis C. Por el contrario, los pacientes trasplantados por hepatopatías por virus B, más frecuentes en programas de adultos, tienen un menor riesgo de rechazo por lo que podría intentarse una menor inmunosupresión.

Los efectos secundarios de los inmunosupresores son elevados y unos dependen de la inmunosupresión *per se*, siendo generales a todos ellos como: infecciones oportunistas, neoplasias *de novo* y riesgo de recidiva tumoral en pacientes trasplantados por hepatocarcinoma u otros tumores y otros son específicos de cada inmunosupresor. Entre estos efectos adversos destacan el retraso de crecimiento (corticoides), la nefrotoxicidad (ciclosporina y tacrolimus), hipertensión arterial (corticoides, ciclosporina y tacrolimus), diabetes (tacrolimus), hiperlipidemia (corticoides y ciclosporina), osteoporosis (corticoides) e hipertricosis e hiperplasia gingival (ciclosporina).

Con estas consideraciones podemos señalar las direcciones que deben seguir los diferentes protocolos terapéuticos con el objetivo de diseñar tratamientos con la máxima eficacia antirrechazo y los mínimos efectos adversos. Estas direcciones son: ahorro de esteroides; prevención de la toxicidad aguda de los anticalcineurínicos y prevención y tratamiento de la toxicidad crónica de estos fármacos. En este aspecto es fundamental el refinamiento de los fármacos disponibles, como se ha demostrado con la nueva formulación de la ciclosporina, la próxima disponibilidad de micofenolato sódico con cubierta entérica (ERL, Myfortic™) que permite su absorción en intestino delgado y los métodos de monitorización utilizados para mejorar su eficacia y tolerabilidad y disminuir la toxicidad, medición de los niveles C₂ en lugar de C₀ o nivel valle cuando se administra Sandimmun Neoral® y la medida de la exposición al fármaco medida como área bajo la curva concentración/tiempo (ABC), abreviadas o a lo largo de 12 horas, de ciclosporina o tacrolimus.

Existen varios agentes inmunosupresores, actualmente en investigación, con mecanismos de acción completamente diferentes como el FTY720, un análogo sintético de la myriocina obtenido del ascomiceto *Isaria sinclairi*, que actúa interfiriendo el tráfico de linfocitos y previniendo la infiltración del injerto por linfocitos T efectores. En varios ensayos el FTY270 ha demostrado mayor

poder para prevenir el rechazo que la ciclosporina o el tacrolimus sin alterar la respuesta inmunitaria frente a las infecciones víricas sistémicas. Otros agentes como el CTLA4-Ig y los anticuerpos monoclonales anti-CD40-CD154 actúan bloqueando específicamente señales coestimuladoras esenciales para la activación de los linfocitos T y que en estudios experimentales parece que pueden inducir la tolerancia del injerto. Otra novedad destacable es la capacidad del everolimus (RAD, CerticanTM) de actuar sobre varios factores de riesgo en la aparición de rechazo crónico en trasplantados renales: incidencia de rechazo agudo, proliferación de las células musculares lisas y el engrosamiento de la íntima, infección por citomegalovirus (CMV) y de disminuir la toxicidad de los inhibidores de la calcineurina. El everolimus actúa inhibiendo la señal de proliferación y actualmente está en fase III de investigación.

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante inducida por el virus de Epstein-Barr continúa siendo una complicación importante después de un trasplante de órgano sólido en los receptores de alto riesgo. La prevalencia del SLPT oscila entre el 0,8% y el 20% según las series y depende del tipo de órgano trasplantado, la edad del receptor, el centro trasplantador y el régimen inmunosupresor utilizado. La mortalidad del síndrome linfoproliferativo está entre el 50% y el 80% de los pacientes diagnosticados^{10,11}.

El trasplante es un procedimiento quirúrgico que aporta una excelente supervivencia y calidad de vida. La utilización de técnicas como la bipartición y el trasplante de donante vivo relacionado han disminuido dramáticamente la permanencia en lista de espera de los pacientes, sobre todo de los menores de un año. El retrasplante aunque es todavía una complicación significativa en el trasplante hepático infantil, continúa disminuyendo. La

consecución de nuevos objetivos como la terapia génica para determinadas enfermedades hereditarias, el trasplante de hepatocitos, mejor control de la inmunosupresión, el desarrollo de protocolos de tolerancia aplicables en clínica y los avances en el xenotrasplante deben darnos futuros éxitos.

Bibliografía

1. Studies of pediatric liver transplantation (SPLIT): Year 2000 outcomes. Submitted by the SPLIT Research Group. *Transplantation* 2001;72:463-76.
2. Wiesenhaan-Stellingwerff GC, Smits JMA, de Boer J, Persijn GG, Slooff MJH. Pediatric liver transplantation: 10 years Eurotransplant experience. *Pediatr Transplant* 2000;4:124 (Abstract).
3. 4ª Memoria de resultados del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) 1984-2000.
4. www.msc.es/ont.
5. Langham MR, Tzakis AG, Gonzalez-Peralta R, Thompson JF, et al. Graft survival in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 2001;36:1205-9.
6. Noujaim HM, Mayer DA, Buckles JA, Beath SV et al. Techniques for and outcome of liver transplantation in neonates and infants weighing up to 5 kilograms. *J Pediatr Surg* 2002;37:159-64.
7. McDiarmid SV. United Network for Organ Sharing rules and organ availability for children: current policies and future directions. Editorial. *Pediatr Transplant* 2001;5:311-6.
8. Broering DC, Mueller L, Ganschow R, Kim JS, et al. Is there still need for living-related liver transplantation in children? *Ann Surg* 2001;234:713-21.
9. Farmer DG, Yersiz H, Ghobrial RM, McDiarmid SV, et al. Early graft function after pediatric liver transplantation: comparison between in situ split liver grafts and living-related liver grafts. *Transplantation* 2001;72:1795-802.
10. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, Kieff E, Green M, et al. Epstein-Barr virus-induced postrasplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation* 1999;68:1517-25.
11. Dror Y, Greenberg M, Taylor G, Superina R, et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation in children. *Transplantation* 1999;67:990-8.