

Trasplante hepático pediátrico: indicaciones, técnicas quirúrgicas, complicaciones y tratamiento

C. Díaz Fernández, M. Gámez Arance, A. de la Vega Bueno y E. Frauca Remacha

Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

INDICACIONES

El trasplante hepático constituye en el niño una alternativa de tratamiento consolidada, que ha modificado totalmente las expectativas y calidad de vida de niños con hepatopatía grave, progresiva e irreversible.

Actualmente, la tasa de supervivencia al año se sitúa entre el 85-95%, y una vez transcurrido este primer año, menos del 10% de pacientes fallecerán en los 10 años siguientes, ya que el injerto hepático, si funciona adecuadamente, tiene un potencial de viabilidad indefinido.

A estos resultados han contribuido: *a)* las técnicas quirúrgicas de reducción del injerto, mediante las cuales se ha podido suplir la escasez de donantes pediátricos, y dar respuesta a la lista de espera existente; *b)* la mejora continua de las pautas de inmunosupresión, individualizadas en lo posible según tolerancia, así como los sucesivos avances tecnológicos que posibilitan el control y el tratamiento de diferentes complicaciones postrasplante.

Todo ello permite a un elevado número de pacientes trasplantados un completo desarrollo y calidad de vida normal.

El éxito del trasplante, analizado según nuestra experiencia de 16 años como centro de referencia, exige cuatro requisitos:

1. Correcta evaluación pretrasplante (tabla 1), que incluye¹:

a) Ratificación diagnóstica y valoración hepática, que nos situará en el momento evolutivo de la enfermedad, permitiendo establecer una presunción pronóstica.

b) Descartar contraindicaciones (tabla 2), o evaluar la necesidad de medidas terapéuticas oportunas que le sitúen en la mejor posición posible para afrontar el trasplante.

c) Valoración nutricional e instauración de medidas precisas que consigan mejorar los trastornos existentes por su propia enfermedad.

Ello permitirá:

2. Acertada selección del candidato.

3. Establecer el momento oportuno del trasplante, según la previsible evolución natural de la enfermedad, que puede ser variable dentro de un mismo diagnóstico.

Habrà que tener en cuenta el tiempo medio en lista de espera, ya que en pacientes con enfermedad muy avanzada o desnutrición grave, los riesgos del trasplante y la morbilidad postoperatoria se incrementa de manera considerable.

Así pues, el momento oportuno del trasplante sería aquel en el cual la propia enfermedad presenta complicaciones graves, con riesgo de muerte incluido, o un deterioro importante de la calidad de vida, que sopesado con el riesgo asumible del trasplante y los inconvenientes de la inmunosupresión prolongada, el beneficio potencial a obtener sea claramente positivo.

4. Apropiado tratamiento y cuidados tanto pretrasplante como en el postrasplante.

Enfermedades en la infancia susceptibles de trasplante hepático

Un gran número de enfermedades pediátricas podrían ser subsidiarias de trasplante hepático. De manera práctica, las dividiremos en cinco grupos o apartados (tabla 3).

Correspondencia: Dra. C. Díaz Fernández.
Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil.
Hospital Universitario La Paz.
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: pjara.hulp@salud.madrid.org

Recibido en abril de 2003.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2003.

Grupo I: colestasis

La atresia de vías biliares extrahepáticas (AVBEH) constituye la indicación más frecuente de trasplante en la edad pediátrica². Supone hasta el 50% de candidatos en las diferentes series, seguidas en frecuencia por las colestasis intrahepáticas y las metabopatías.

Si se realiza la portoenterostomía antes de los 60 días de vida, se conseguirá restablecimiento de flujo biliar en el 75% de los pacientes. Aunque la evolución posterior depende de muchos factores, en algunos casos se conseguirá posponer la indicación de trasplante, incluso hasta la preadolescencia.

En esta enfermedad el trasplante estaría justificado en las situaciones siguientes:

1. Consulta o diagnóstico sin tratamiento por encima de los 3-4 meses de edad.
2. Portoenterostomía no efectiva. Se considera esta situación si, en ausencia de colangitis, la ictericia se mantiene intensa 2 meses después de la portoenterostomía.
3. Signos de insuficiencia hepatocelular.
4. Signos de hipertensión portal grave, con o sin colestasis clínica persistente.
5. Hipoplasia portal progresiva.
6. Cortocircuito arteriovenoso intrapulmonar.

Si la AVBEH está asociada a malformaciones (vena porta preduodenal, cardiopatía, poliesplenía), antes del trasplante debe realizarse una valoración cardiológica y vascular exhaustiva para comprobar drenajes vasculares (cavas, etc.), por si fuesen necesarias modificaciones de la técnica quirúrgica durante el trasplante.

Síndrome de Alagille. La indicación de trasplante incluye:

1. Signos de insuficiencia hepatocelular o hipertensión portal grave.
2. Riesgo de enfermedad cardiovascular por hiperlipemia prolongada.
3. Afectación importante de la calidad de vida por prurito incontrolable o malnutrición grave con complicaciones graves (fracturas, etc.).

Si existen alteraciones de la anatomía cardíaca (estenosis, ramas periféricas, arteria pulmonar, estenosis valvulares o situación Fallot, relativamente frecuente en estos pacientes), debe valorarse la conveniencia de realizar tratamiento cardiológico antes del trasplante.

Si el síndrome de Alagille coexiste con atresia biliar extrahepática es dudosa la realización de una portoenteroanastomosis precoz, ya que, según algunos autores, no será eficaz, y estos pacientes precisan, de todas formas, un trasplante precozmente.

TABLA 1. Trasplante hepático pediátrico: evaluación del candidato

Diagnóstico de la hepatopatía
Valoración hepática
Sintomatología
Bioquímica
Ecografía Doppler abdominal
Evaluación nutricional
Grupo sanguíneo. Anticuerpos irregulares
Autoinmunidad, si procede
Estudio general
Radiografía de tórax, gasometría
Función renal, ecografía renal
Electrocardiograma (ECG), ecografía cardíaca
Electrocardiograma
Exposición a infecciones
Vacunas
Mantoux
Serología: VIH, VHB, VHC, VHA, CMV, VEB, VHS, VVZ
Situación bucodental (ortopantografía)
Exploraciones opcionales
Espirometría
Gammagrafía pulmonar
Exploración vascular
Estudio de la función plaquetaria
Urografía, DMSA
Cateterismo cardíaco
Resonancia magnética

TABLA 2. Trasplante hepático pediátrico: contraindicaciones

Absolutas
Afectación neurológica irreversible
Neoplasia hepática con metástasis
Metástasis en hígado por neoplasia extrahepática
Relativas
Afectación grave de otro órgano
Trombosis portal
Shunt meso-cava
Mayor riesgo
Edad menor de un año
Malnutrición grave
Encefalopatía hepática grave
Síndrome hepatorenal
Cirugía abdominal previa

Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP).

Se incluye un grupo de enfermedades de base genética comprobada o probable, algunas de ellas ligadas a grupos étnicos, pero que pueden aparecer también fuera de esos grupos. Recientemente se ha aclarado la patogenia de algunas de estas entidades³. En unas: *a)* existe un defecto enzimático, por lo que no existe la síntesis de ácidos biliares primarios; *b)* en otras se ha identificado una alteración en el cromosoma 18, responsable de un defecto en el transportador de ácido biliar en el canalículo;

TABLA 3. Trasplante hepático pediátrico: indicaciones

Grupo I: colestasis
Atresia biliar extrahepática
Síndrome de Alagille
Colestasis intrahepática familiar progresiva
Síndrome de hepatitis neonatal
Grupo II: enfermedades metabólicas
Déficit de α_1 -antitripsina
Enfermedad de Wilson
Tirosinemia de tipo I
Glucogenosis de tipos I, III y IV
Enfermedad por déficit de lipasa ácida lisosomal (depósito ésteres de colesterol y Wolman)
Hipercolesterolemia familiar homocigota
Enfermedad de Crigler-Najjar de tipo I
Trastorno de ciclo de la urea (déficit de OTC, CPS)
Oxalosis
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
Fibrosis quística
Grupo III: cirrosis
Posthepatitis (VHB, VHB-VHD, VHC)
Autoinmunitario
Criptogenética
Grupo IV: insuficiencia hepática aguda grave
Viral
Tóxica
Autoinmune
Idiopática
Grupo V: otras
Tumor hepático no resecable
Colangitis esclerosante
Fibrosis hepática congénita
Síndrome de Budd-Chiari, enfermedad venoclusiva

OTC: ornitín transcarbamoilasa; CPS: carbamoil fosfato sintetasa; VHB: virus de la hepatitis B; VHD: virus de la hepatitis D; VHC: virus de la hepatitis C.

c) otras presentan alteraciones en el cromosoma 2, y *d)* en otras el defecto parece radicar en el transportador de fosfolípido a nivel canalicular, codificado en el cromosoma 7. En todas ellas, el hígado es el único órgano afectado. Los síntomas aparecen en el período neonatal o lactante. Existe prurito intenso, salvo si existe un defecto enzimático en el metabolismo del ácido biliar.

Todavía no es posible la caracterización genética. Aproximadamente en un 50% de casos no existe consanguinidad ni antecedentes familiares.

En *b)* y *c)*, los niveles de gammaglutamiltranspeptidasa y colesterol serán normales. Contrastando con la elevación de bilirrubina conjugada y ácidos biliares.

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico es útil en los errores innatos del metabolismo del ácido biliar. En las variedades restantes la aplicación tanto de ácido ursodesoxicólico como otros inductores tipo fenobarbital o resinolesoteramina no modifican el pronóstico, pero pueden mejorar parcialmente la sintomatología. Algunos autores preconizan, si la lesión histológica no es grave, el beneficio que podría suponer la realización de una derivación biliar externa de la bilis.

La indicación de trasplante estaría justificada si:

1. Daño histológico importante.
2. Mala calidad de vida con prurito incontrolable.
3. Desnutrición grave o importante retraso de crecimiento.
4. Signos de insuficiencia hepatocelular.

Debe tenerse en cuenta que, en ocasiones, procesos infecciosos o situaciones de estrés (intervenciones, etc.) pueden actuar de desencadenantes, apareciendo signos bioquímicos de insuficiencia, que serían indicativos de escasa reserva funcional hepática, en cuyo caso se deben incluir ya para trasplante, una vez superada o controlada la situación aguda. En el postrasplante puede presentarse una diarrea crónica, a veces de difícil tratamiento, que puede afectar a su estado nutricional.

Grupo II: enfermedades metabólicas

En este grupo, el trasplante estaría indicado, en la actualidad, en aquellos pacientes con errores innatos del metabolismo, causados por una deficiencia hepática primaria, y que, a consecuencia de ello, presentan una lesión hepática grave e irreversible, una displasia o carcinoma hepático, favorecido por la enfermedad de base, o una enfermedad extrahepática grave, con riesgo vital, que con el trasplante se puede presumir una resolución completa de ésta. Excepcionalmente puede requerirse la realización simultánea de trasplante combinado.

Las enfermedades metabólicas susceptibles de trasplante hepático se clasifican en tres grupos.

Enfermedades con defecto y lesión principal hepática. El hígado es el origen de la alteración metabólica y el órgano gravemente lesionado. Enfermedades representativas de este grupo son el déficit de α_1 -antitripsina cuando existan signos de insuficiencia hepática o hipertensión portal grave; la tirosinemia hereditaria de tipo I, en las formas agudas en situación crítica, o en las formas agudas o crónicas en las que no exista respuesta suficiente al tratamiento con NTBC, persistiendo insuficiencia hepatocelular grave, displasia hepatocitaria o indicios de hepatocarcinoma; la hemocromatosis neonatal idiopática; la enfermedad de Wilson cuando, a pesar del tratamiento con quelantes del cobre, persiste una hepatopatía e irreversible con descompensación y riesgo de muerte; o si se manifiesta con fallo hepático fulminante que puede acompañarse de necrosis e insuficiencia, en cuya situación la mortalidad es del 100%; en la glucogenosis tipo IV se desarrolla cirrosis e hipertensión portal. En algunas ocasiones, individualizando la indicación, la glucogenosis tipo III, si existe descompensación hepática a pesar del tratamiento dietético.

Enfermedades con defecto y lesión hepática y extrahepática. El déficit y la lesión no se limitan al hígado.

do, existiendo, por lo tanto, alteraciones extrahepáticas. En este grupo cabe citar:

Fibrosis quística. La indicación de trasplante hepático en la fibrosis quística vendrá definida por la existencia de una hepatopatía grave e irreversible, siempre que presente una adecuada función pulmonar. Aquí es importante hacer una selección cuidadosa del momento y necesidad de trasplante único (hepático) o combinado (hepatopulmonar).

Enfermedades por defecto lisosomal. En las enfermedades producidas por defecto lisosomal (enfermedad de Wolman, acumulación de ésteres de colesterol, etc.), el depósito se produce no sólo en los hepatocitos, sino en todas las células del sistema reticuloendotelial, con lo que el trasplante corregiría el déficit enzimático hepático, pero no en otros órganos, con lo que queda la duda de si la enfermedad podrá ser controlada. La indicación en estos casos ha de ser individualizada.

Enfermedad con déficit hepático y lesión en otros órganos. Estos casos plantean la problemática más compleja en cuanto a la toma de decisión del momento del trasplante y la modalidad de trasplante que se va a realizar. El hígado es funcional e histológicamente sano y se produce afectación extrahepática, que puede comprometer, seriamente la vida.

Sería necesario sopesar de manera objetiva y equilibrada, el pronóstico y calidad de vida a medio plazo frente a las posibilidades de supervivencia y complicaciones del trasplante.

Oxalosis. Un ejemplo de enfermedades de este tipo sería la oxalosis, en la que el trasplante hepatorenal debería realizarse antes de precisar diálisis, para prevenir la progresión extrarrenal de la oxalosis.

Hipercolesterolemia familiar. En la hipercolesterolemia familiar homocigota la indicación de trasplante hepático sería antes de la existencia de enfermedad coronaria. Si ésta ya se ha producido, habría que realizar un trasplante combinado cardiohepático.

Déficit del ciclo de la urea, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, acidemia propiónica y enfermedad de Crigler-Najjar de tipo I⁴. La realización del trasplante debería hacerse antes de que exista lesión neurológica, ya que el riesgo constante e impredecible de descompensación metabólica puede originar lesión cerebral irreversible con fallecimiento, aunque el tratamiento médico sea adecuado.

Hemofilia. Con los avances médicos actuales no es susceptible de trasplante, pero si el paciente presentase

una hepatopatía grave, el trasplante hepático corregiría también la enfermedad de base.

En algunos defectos metabólicos con hígado normal se ha planteado el trasplante auxiliar como alternativa al trasplante ortotópico. Todavía no es una opción válida, de rutina, ya que no se conoce exactamente la cantidad de tejido necesario para corregir el déficit metabólico y, en muchas ocasiones, existen problemas para conseguir un flujo vascular adecuado al injerto con la consiguiente atrofia del segmento injertado⁵.

Se ha intentado además el trasplante de hepatocitos embolizados por vía portal en el hígado del paciente, pero todavía existen incertidumbres: ¿cuál es la mortalidad a largo plazo de las células? ¿Cuál es la masa de hepatocitos necesaria a infundir? No se evita, además, la inmunosupresión y existe riesgo de trombosis portal y embolismo pulmonar.

Una posibilidad atractiva, pero todavía en fase de experimentación animal, consiste en la infusión intraútero de células hepáticas alogénicas, obtenidas de fetos de primates y tratados con transducción retroviral, obteniéndose actividad de las células injertadas en el hígado receptor. Las células alogénicas fetales hepáticas, inyectadas en el estado preinmune de animales, podrían producir quimerismo estable a largo plazo. Así, el trasplante de hepatocitos fetales podría servir como tratamiento de las enfermedades metabólicas. Por una parte, se corregiría el defecto genético y, por otra, el paciente no requeriría inmunosupresión.

Aunque actualmente el trasplante se considera útil en las metabolopatías, es de esperar que no se utilice como tratamiento futuro. La investigación actual se dirige preferentemente al desarrollo de técnicas de ingeniería genética⁶.

Grupo III: cirrosis

Cirrosis posthepatitis. Actualmente es excepcional en el niño como indicación de trasplante.

Cirrosis secundaria a procesos autoinmunes. Sería indicación de trasplante, cuando, a pesar del tratamiento, existan signos de insuficiencia hepatocelular o hipertensión portal grave. Persisten especiales factores de riesgo entre los que cabe destacar la asociación a otras enfermedades autoinmunes que habría que descartar, así como la teórica posibilidad de que, después del trasplante, el rechazo pueda ser de más difícil control, o incluso, que la enfermedad pueda recurrir.

Grupo IV: insuficiencia hepática aguda grave

La etiología viral supone aproximadamente el 5% de los pacientes candidatos a trasplante de nuestra serie. La supervivencia global con tratamiento médico se cifra entre el 10 y el 20%. El 75-80% restante precisará un trasplante para sobrevivir.

Hepatitis fulminante. En la de causa vírica, a veces es difícil establecer el momento del trasplante, que se fundamentará en la existencia o no de regeneración hepática suficiente para una restitución *ad integrum*. En líneas generales, constituyen criterios de inclusión la existencia de encefalopatía sin hepatomegalia o con regresión rápida de la misma y actividad protrombínica menor del 20%. La cuantificación de alfafetoproteína nos puede aproximar a la capacidad de regeneración hepática existente.

El factor V sienta la indicación de trasplante si continuamente es menor del 25 %, y la encefalopatía marca la calidad y la supervivencia del trasplante; si la encefalopatía es grave, el riesgo de lesión neurológica o de mortalidad es mucho mayor.

Grupo V: otros

Tumor hepático. En el caso de la existencia de un tumor hepático, el trasplante estaría indicado si el tumor no es resecable, siempre y cuando no existan metástasis.

Colangitis esclerosante. Un patrón colestático grave con deterioro funcional, si no hay respuesta al tratamiento etiológico, puede considerarse indicación de trasplante siempre que se realice una valoración individual por si coexiste enfermedad en otros órganos. En la situación Budd-Chiari el trasplante estaría justificado siempre que no sea posible la corrección quirúrgica, o si existe una cirrosis instaurada con hipertensión portal grave o signos de insuficiencia hepatocelular.

TÉCNICAS DE TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

Cirugía del donante

La extracción de un injerto hepático de cadáver se suele integrar en un procedimiento de obtención multiorgánico en el que casi siempre, además de otros órganos supradiafragmáticos como el corazón y los pulmones, también se van a extraer los riñones, a veces el páncreas y, raramente, el intestino. La intervención quirúrgica, en caso de una extracción multiorgánica, comienza con la preparación de los injertos cardíaco y pulmonar que van a requerir una perfusión diferente e independiente de los órganos abdominales.

El abdomen se aborda a través de una amplia incisión vertical o en forma de cruz que expone todos los órganos. Tras una primera inspección visual de la superficie hepática valorando color, consistencia y presencia de nódulos patológicos, la extracción hepática y multiorgánica continua con la colocación de una cánula de perfusión en la aorta infrarrenal. Mediante esta cánula, en una fase posterior, se perfunden simultáneamente todos los órganos abdominales vía tronco celíaco, arteria mesentérica y arteria renal. En el caso del hígado, la solución de perfusión también va a entrar por vía vena mesentérica superior-vena porta después de haber profundido el intesti-

no. La cirugía continúa con la identificación y aislamiento en el hilio hepático de la arteria hepática, vena porta y vía biliar, que se secciona. Se aísla la vena cava en su trayecto infrahepático y se aborda la aorta a nivel diafragmático, donde posteriormente se clamará para evitar que el líquido de perfusión se escape a los órganos torácicos. Si se va a extraer el páncreas se aísla de las estructuras vecinas, conservando sus pedículos vasculares, procediéndose de igual modo con el intestino.

De manera simultánea, los cirujanos cardíacos y abdominales claman la aorta a nivel torácico y diafragmático y comienza la perfusión cardíaca y/o pulmonar y la de los órganos abdominales, que se drenan seccionando la vena cava a su entrada en la aurícula derecha. La solución de perfusión más usada en la actualidad es la solución UW Wisconsin, isotónica, con un aminoácido, el lactobionato, y un azúcar, la arabinosa, que impiden el edema celular y la citólisis. La perfusión se realiza en frío, y también se aplica suero salino o lactato de Ringer helado sobre la superficie de los órganos. Finalizada la perfusión, el hígado se extrae junto con el tronco celíaco, la vena porta y la vena cava retrohepática.

Cirugía del receptor

El trasplante hepático pediátrico presenta unas peculiaridades que lo hacen diferente del trasplante convencional del adulto:

1. El menor calibre de los vasos que se van a anastomosar hace necesario el uso de técnicas de microcirugía para evitar el riesgo de trombosis.
2. Muchos de los candidatos a trasplante son niños con atresia de vías biliares en los que ha fracasado el procedimiento de Kasai, con menos de 15 kg de peso. Sin embargo, los donantes suelen ser niños mayores, de mucho más peso. Esta situación que provocó una alta mortalidad en lista de espera en una primera época hizo que los cirujanos desarrollaran técnicas de reducción hepática que permiten el uso de hígados de donantes mayores en niños pequeños. Estas técnicas son las siguientes trasplantes: segmentario, de donante vivo y el de Split o bipartición hepática.

Trasplante hepático convencional

El procedimiento convencional consta de una fase de hepatectomía, una fase anhepática y una fase de reperfusión y anastomosis arterial y biliar. La hepatectomía del hígado enfermo puede llegar a ser un procedimiento de enorme dificultad en casos de cirugía previa, con hipertensión portal, como sucede con las atresias de vías biliares, debido a la gran cantidad de adherencias y a la existencia de venas varicosas muy frágiles que pueden provocar hemorragia grave. Se identifican y aíslan en el hilio hepático las ramas terminales de arteria hepática, vena porta y, si existe, la vía biliar o el asa intestinal del

Kasai previo. El hígado se libera de sus adherencias retroperitoneales junto con la vena cava retrohepática. Se ligan las ramas terminales de la arteria hepática y se colocan clanes en vena porta y cava supra e infrahepática. Se extirpa el hígado con el segmento de cava retrohepática y comienza la fase anhéptica en la que se coloca el nuevo hígado anastomosando, la porta donante a la receptora y la cava retrohepática donante a los segmentos de cava clampados en la hepatectomía. Al soltar los clanes el hígado se reperfunde con el flujo de la sangre portal y se procede inmediatamente a arterializarlo anastomosando el tronco celiaco donante a la arteria hepática del receptor. Después de revisar posibles puntos sangrantes se continúa con la reconstrucción biliar que, en el caso una atresia de vías biliares, se hará anastomosando el colédoco donante al asa intestinal del Kasai previo. En un niño mayor con vía biliar intacta se realizará una anastomosis colédoco-colédoco. La intervención finaliza con el lavado de la cavidad peritoneal, colocación de drenajes y cierre de pared.

Trasplante reducido y segmentario

El injerto hepático que se va a implantar es preparado mediante cirugía de banco previa⁷. Dependiendo de la desproporción de peso entre donante y receptor, la reducción hepática dejará para implantar un injerto formado por el lóbulo izquierdo ampliado con los segmentos derechos mediales (se resecan los segmentos derechos laterales), un lóbulo izquierdo (se reseca todo el lóbulo derecho), un segmento lateral izquierdo ampliado (se reseca el lóbulo derecho, la vena cava y el lóbulo caudado) o un segmento lateral izquierdo (se reseca el lóbulo derecho con la vena cava, el lóbulo caudado y el segmento medial del lóbulo izquierdo). Con estos procedimientos se pueden vencer desproporciones de hasta diez a uno entre el peso del donante y el del receptor.

La cirugía del receptor es similar al trasplante convencional en los casos en que se ha conservado la vena cava. En los injertos segmentarios se conserva la cava receptora y se anastomosa, en la cloaca formada por la confluencia de las venas suprahepáticas, el drenaje venoso del injerto (vena suprahepática izquierda con o sin la suprahepática media).

Trasplante de donante vivo

Los refinamientos en las técnicas de resección hepática han permitido la obtención relativamente segura de injertos hepáticos de donante vivo⁸. En el paciente pediátrico la mayoría de estos injertos está formada por los dos segmentos laterales del lóbulo izquierdo (segmentos II y III) y representan el 20-25% de la masa hepática. Sabiendo que el peso del hígado es el 2% de la masa corporal total, en un donante de 75 kg, su hígado pesará 1.500 g y el segmento lateral izquierdo unos 300 g, que sería el peso del hígado de un niño de 15 kg. La masa mínima

de tejido hepático que se va a trasplantar es el 1% del peso del receptor. En niños mayores y en adultos se obtienen injertos formados por el lóbulo izquierdo o por el lóbulo derecho sin la vena cava. La masa hepática que se va a reseca en el caso del lóbulo derecho llega a representar el 60-65% de todo el hígado. En todos los casos, y más en las donaciones de lóbulo derecho, los criterios de selección de donante han de ser muy rigurosos y la técnica muy precisa para asegurar un mínimo riesgo en el donante y la obtención de un injerto válido. El implante de estos injertos exigirá siempre conservar la vena cava del receptor. Ya que los pedículos arterial y portal son muy cortos, formados sólo por las ramas terminales seccionadas del tronco principal, la técnica de implante es más exigente que en un injerto de cadáver, sobre todo respecto a las anastomosis arterial y biliar que van a requerir siempre el uso de microcirugía.

Trasplante *split*

La bipartición hepática (trasplante *split*) es el último desarrollo en las técnicas de trasplante hepático⁹. Con el *split* se consiguen a partir de un donante cadáver dos injertos, habitualmente un segmento lateral izquierdo y un lóbulo derecho ampliado, o un lóbulo izquierdo y un lóbulo derecho. El injerto derecho se implanta en un adulto y el izquierdo en un niño o (muy pocas veces) en un adulto de poco peso. Se incrementa así el número de órganos disponibles, sobre todo para niños, receptores de la mayoría de los injertos izquierdos, haciendo, si su uso se extendiese, prácticamente innecesario el trasplante pediátrico de donante vivo. Los criterios de selección del donante han de ser muy rigurosos para evitar injertos no funcionantes tras el deterioro del parénquima que va a conllevar el proceso de bipartición. El procedimiento se puede realizar una vez extraído el hígado donante (bipartición *ex vivo*) o *in situ*, mediante un procedimiento idéntico a un donante vivo. También puede iniciarse una división *in situ* y acabarla *ex vivo* mediante cirugía de banco¹⁰. La técnica de división *in situ* preserva más el parénquima hepático al acortar sensiblemente la isquemia fría, pero es un procedimiento complejo que no siempre puede llevarse a cabo en el contexto de una extracción multiorgánica, con varios equipos de cirujanos de diferentes hospitales trabajando de manera simultánea o sucesiva. En la actualidad, con una adecuada selección del donante, los resultados, comparables a los de los trasplantes de hígado completo, son similares con ambos modelos de bipartición.

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

Complicaciones precoces (generales)

Las complicaciones tempranas están a menudo relacionadas con la propia intervención quirúrgica: el clampaje

TABLA 4. **Complicaciones del trasplante hepático pediátrico**

<i>Complicaciones precoces (generales)</i>
<i>Complicaciones médicas</i>
Disfunción. Fallo primario del injerto
Rechazo
Hiperagudo
Agudo o celular
Crónico o ductopénico
Infección
Viral
Bacteriana
Micótica
Protozoos
<i>Complicaciones quirúrgicas</i>
Hemorragia precoz
Trombosis o estenosis de:
Arteria hepática
Vena porta
Vena cava inferior (supra o infrahepática)
Complicaciones biliares
Fístula biliar y biloma
Estenosis y litiasis
<i>Complicaciones tardías (en relación con inmunosupresión)</i>
Tóxicas
Infecciosas
Tumores y síndrome linfoproliferativo
Otros: desarrollo, estéticos, ojos, endocrinos, etc.

de la cava inferior puede justificar la disfunción renal e hipertensión inmediata. La manipulación diafragmática justifica en un elevadísimo porcentaje de niños la presencia de derrame pleural derecho y, ocasionalmente, paresia diafragmática persistente. Son frecuentes las alteraciones metabólicas: hiperglucemia transitoria (resistencia periférica a insulina, estrés), alcalosis metabólica (relacionada con el citrato de los hemoderivados y su metabolización a bicarbonato) y la hipopotasemia debida a la captación de potasio por los hepatocitos al iniciar el injerto su función (tabla 4).

Complicaciones médicas

Disfunción y fallo primario del injerto

Se produce por una falta de función del injerto, desde el mismo momento del implante. Según las series su frecuencia oscila entre el 5 y el 10%. Se desconocen los motivos últimos, aunque se relaciona con factores del donante: edad avanzada, neonatos, hipernatremia, esteatosis, estancia en la UCI prolongada, etc., causas relacionadas con la cirugía (tiempos de isquemia largos, temperaturas de preservación bajas, etc.) y también factores del receptor. En nuestra experiencia se observó en el 4,3%.

Los datos clínicos y analíticos que deben hacer pensar en un fallo primario del injerto son fáciles de reconocer:

gran elevación de cifra de transaminasas, alteración grave de la coagulación, encefalopatía, acidosis e hiperpotasemia; todo ello tras descartar problema vascular como la trombosis arterial o portal. No existe tratamiento médico eficaz y es indicación de retrasplante urgente y en la mayoría de las series supone una indicación frecuente de retrasplante. Sólo en las disfunciones no tan graves se ha comprobado que las prostaglandinas E₁ pueden ayudar a la recuperación del injerto.

No existe ningún método eficaz para prevenir estos fallos primarios del injerto, y será la consideración de todos los factores conocidos y evitar los donantes subóptimos, los que ayuden a evitarla¹¹.

Rechazo

Supone la respuesta del sistema inmunitario del paciente, a través de los linfocitos T (CD4/CD8), frente a los antígenos de histocompatibilidad mayor HLA-I y II del injerto, con las lesiones que eso supone. Para evitarlo es necesario instaurar medidas de tratamiento inmunosupresor desde el mismo quirófano, que disminuyan esta respuesta inmunitaria normal. En nuestra experiencia se presentó en 33,3% de los niños.

Según las características clínicas, e histológicas se clasifican en:

1. Hiperagudo.
2. Agudo o celular.
3. Crónico o ductopénico.

Rechazo hiperagudo. Es excepcional. Su existencia es discutida por algunos. Está mediado por anticuerpos citotóxicos y se produce en las primeras horas postrasplante. Se ha descrito en casos de incompatibilidad mayor de grupo (ABO) y se manifiesta como una insuficiencia hepática aguda, con histología de necrosis hemorrágica masiva. Dada su escasa respuesta a ningún tratamiento médico es indicación de trasplante urgente.

Rechazo agudo. Es el más frecuente y según las series alcanza a más del 70% de los niños en el primer mes, aunque pueden darse casos aislados posteriores, incluso años después y, generalmente, en relación con el abandono de la inmunosupresión. El diagnóstico siempre es histológico y las lesiones habituales son: infiltrado portal predominantemente linfocitario con lesiones de endotelitis en las ramas venosas y/o ductulitis del canalículo biliar. Según la intensidad de éstas, se distinguen tres grados: leve, moderado o grave. La sintomatología es muy variable y generalmente se acompaña de febrícula, decaimiento, dolor abdominal... acompañado de disfunción del injerto, con datos de necrosis o colestasis predominante, y normalmente sin datos de insuficiencia.

Desde que se utilizan los nuevos inmunosupresores como tacrolimus, sirolimus, micofenolato (como vere-

mos después) es excepcional los rechazos no respondedores y la evolución a rechazo crónico.

Rechazo crónico. Cada vez menos frecuente. Se caracteriza por una disminución progresiva de los conductos biliares acompañada de obstrucción de las ramas arteriolares de mediano y gran calibre. Esta desaparición del conducto debe afectar al menos al 50% de los espacios porta. La desaparición de los conductos, responde a un mecanismo isquémico, ya que los conductos biliares reciben sangre de ramas de la arteria hepática que tiene una lesión obliterativa. No se conocen los factores que hacen que aparezca este rechazo. Es importante la sospecha temprana, sobre todo ante una disfunción con predominio de colestasis, y escasa repercusión clínica inicial¹².

Infección

Es la complicación más frecuente en el postoperatorio, y puede afectar a más del 80% de los pacientes. En estas cifras intervienen factores del huésped, como la nutrición, infecciones y antibioticoterapia previa; pero también influye el tipo de cirugía (mayor incidencia en reducidos, y con el uso de material extraño como el goretex), las reintervenciones posteriores y los episodios de sangrado, el tiempo de ventilación mecánica, etc., y fundamentalmente el tipo de inmunosupresión y la dosis.

Las infecciones pueden ser causadas por: bacterias, virus, hongos y protozoos.

La más temprana es la infección bacteriana, y actualmente no suele ser causa de mortalidad. El inicio de la profilaxis antibiótica en el trasplante se inicia precozmente, antes de finalizar la intervención quirúrgica y en función de los patógenos más frecuentes. Estas bacterias son sobre todo de origen intestinal, y la más frecuente localización es la abdominal. Cuando la intubación es prolongada, así como las complicaciones respiratorias, el pulmón se convierte en un órgano clave para las infecciones bacteriana y, sobre todo, por hongos.

Estas son menos frecuentes, pero más graves, fundamentalmente por *Aspergillus*. El tratamiento debe iniciarse muchas veces ante situaciones de sospecha (leucocitosis, colonización, etc.) o alto riesgo (sangrado, trombosis arterial). Este tratamiento generalmente se realiza con anfotericina B liposómica.

La infección viral suele ser más tardía, sobre todo desde el uso de ganciclovir profiláctico. El riesgo infeccioso se relaciona mucho con el estado serológico previo del paciente y su exposición al virus. En niños menores de 2 años y en pacientes seronegativos, esta prevención es básica, dado que el injerto y la gran cantidad de hemoderivados administrados aseguran la transmisión viral.

En nuestra serie, en niños menores de 2 años, la incidencia fue del 53% y en mayores, del 23,5%. También en seropositivos puede haber reactivaciones tempranas pe-

ligrosas que se evitan con el uso de este agente viros-tático.

Los virus más frecuentes son: citomegalovirus: posibilidad de hepatitis, neumonitis, etc., incluso relacionado con rechazo crónico.

Epstein-Barr: puede semejar un cuadro mononucleósico, pero sobre todo tiene un papel básico en el desarrollo de síndrome linfoproliferativo (se comenta después).

Herpes simple tipo 1, 2 o 6. Herpes-zóster.

Parvovirus B-6, y en general cualquier virus es potencialmente mortal en un paciente inmunodeprimido.

La infección por protozoos (*Pneumocystis carinii*) puede evitarse de una manera eficaz con el uso desde la tercera semana de cotrimoxazol. Otras infecciones como la de *Toxoplasma* son muy infrecuentes.

La política antibiótica debe ser cuidadosa, puesto que muchas veces debe iniciarse antes de tener un resultado microbiológico, en función del riesgo, complicación y hallazgos previos¹³; también la profilaxis tanto oral (descontaminación intestinal electiva) como intravenosa debe ser ajustada a cada Centro.

Complicaciones quirúrgicas

Hemorragia postoperatoria

Es un problema frecuente, que se relaciona fundamentalmente con la situación del receptor pretrasplante (hipertensión portal previa: con trombopenia y circulación colateral marcada, coagulopatía, etc.), y con la técnica quirúrgica: injerto reducido, anastomosis múltiples, etc.

Es la causa más frecuente de reintervención en los primeros momentos, y favorece el desarrollo de infecciones, sobre todo por hongos. El diagnóstico se hace observando drenaje hemático abundante por los drenajes abdominales (si están permeables), y signos de anemia grave, con gran necesidad de hemoderivados para reponer la volemia; cuando esto es así, el tratamiento debe ser reintervención inmediata, pero a veces el sangrado es más leve y debido a coagulopatía, y la actitud será de observación en los primeros momentos, aportando hemoderivados y dando tiempo a que la función del injerto y la coagulación mejoren.

Trombosis y estenosis de arterias y venas

Trombosis arteria hepática. Supone la complicación quirúrgica más grave, que obliga a retrasplante urgente precoz. Su incidencia ha disminuido con el uso de injertos reducidos, con mayor diámetro de los vasos, pero su incidencia todavía es de entre el 5-10% y en nuestra serie se produjo en el 7,5%. Se relaciona pues con el mayor número de suturas arteriales y su complejidad, menor calibre, y disminución de flujo o aumento de resistencia en situaciones como en el rechazo. La trombosis más precoz, y por tanto más grave, se manifiesta como una insuficiencia hepática aguda, con encefalopatía que obliga a

retrasplante urgente. Hay formas más tardías y más atípicas con una menor intensidad de síntomas, que pueden manifestarse por la infección consiguiente o por alteraciones o fístula en la vía biliar, etc.

Las medidas de profilaxis, se inician lo antes posible con el uso de heparina, cuando las cifras de coagulación mejoran, y posteriormente antiagregantes, que se mantienen durante más o menos tiempo, en función del riesgo. Ante la sospecha se realiza estudio con ecografía-Doppler y, si no se visualiza el flujo arterial, debe hacerse resonancia por angiografía o, incluso, confirmar con arteriografía y, si es posible, realizar trombectomía y reconstrucción arterial; esto sólo es posible cuando el diagnóstico es muy temprano, y en la mayoría de los casos es necesaria la inclusión del paciente para trasplante.

Trombosis portal. Menos frecuente que la anterior (3,2%). El riesgo aumenta si el paciente pretrasplante tiene un flujo portal muy hipoplásico e invertido, con hipertensión portal grave, como ocurre en pacientes con atresia extrahepática. En éstos, su expresión clínica es menor, dado que las colaterales mantienen un aceptable flujo hepático. La expresión clínica depende también del momento de trombosis, siendo más grave cuanto más temprana. En estos casos obliga a trasplante urgente. En los casos tardíos puede comportarse como una hipertensión prehepática, con ascitis, sangrado, hiperesplenismo, etc., y plantearse cirugía derivativa portosistémica.

Trombosis o estenosis de vena cava. Es más frecuente la estenosis, y se presenta generalmente en el lugar donde se ha realizado la anastomosis (cava inferior supra y/o infrahepática). Según esto, la sintomatología será con alteración renal y edemas en afectación de cava infrahepática, o ascitis y derrame pleural derecho como datos fundamentales en las de cava suprahepática. Se diagnostica por ecografía y a veces cavografía. En los casos de estenosis debe intentarse la angioplastia percutánea con balón, con un buen resultado en muchos casos.

Complicaciones biliares

Fístula y biloma. Se producen con frecuencia en fases tempranas del postoperatorio, y por lo general en relación con problemas arteriales (su vascularización depende de la arteria hepática) o injertos reducidos, en su superficie de corte se produce salida de bilis, que se acumula, y sale por los drenajes. Si no es de gran cantidad se puede mantener actitud conservadora, con drenaje de salida y protección antibiótica amplia, debido al riesgo infeccioso. Cuando es muy amplia o se acompaña de síntomas de peritonitis biliar es necesario reoperar.

Estenosis y litiasis biliar. Es una complicación más tardía, que se está comprobando como una de las causas de reingreso hospitalario más frecuente. Se produce casi en

el 10% de pacientes. Se inicia con estenosis e irregularidades de la vía, en la que posteriormente se producen litiasis. Suele presentarse como un cuadro colestático o con colangitis de repetición. El tratamiento suele ser dilatación tras colangiografía percutánea y colocación de un drenaje interoexterno, aunque a veces esto no basta y pueden precisar trasplante.

Complicaciones tardías

Derivadas principalmente de la inmunosupresión:

Tóxicas

Nefrológicas. Tanto la ciclosporina como el tacrolimus afectan al filtrado glomerular y a la función tubular, que se manifiesta con acidosis metabólica, hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipertensión. Menos del 10% de los pacientes tiene compromiso significativo del filtrado glomerular (< 60 ml/min), aunque gran número precisa tratamiento médico adecuado a estas alteraciones.

Neurológicas. Además de la toxicidad renal, ambos inmunosupresores presentan en un porcentaje de pacientes alteraciones neurológicas, como temblor, neuropatía (estas alteraciones son mucho más frecuentes en adultos). La presencia de convulsiones suele verse en etapas más tempranas y en relación con concentraciones tóxicas. Generalmente, no obliga a suspender la medicación.

A esta toxicidad del inmunosupresor hay que sumar la del corticoide, otras medicaciones, alteraciones metabólicas y, por último, posibles infecciones.

Infecciosas

La enfermedad infecciosa a largo plazo no supone un gran motivo de ingreso, dado que la inmunosupresión estará en el nivel mínimo, que permita una función hepática normal. No obstante, deben extremarse las medidas de higiene (alimentos, lavado de manos, etc.) y evitar las situaciones de riesgo (uso de mascarilla en hospitales, visitas restringidas, etc.).

Debe cuidarse la administración de vacunas, y seguirán el calendario vacunal normal, incluyendo vacunas que no están incluidas (neumococo, gripe, etc.), salvo en lo relacionado con aquellas que llevan virus vivos, que están contraindicadas.

Tumores y síndrome linfoproliferativo

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD), relacionado con virus de Epstein-Barr (VEB) es un gran problema en el seguimiento del paciente pediátrico postrasplante hepático, mientras que neoplasias descritas en adultos son prácticamente inexistentes.

El PTLD es una linfoproliferación anormal de linfocitos B inducida por el VEB, en pacientes con inmunosupresión, que impide la respuesta normal de linfocitos T necesaria para eliminarla. El riesgo acumulativo de PTLD

alcanza un 20% a los 5 o 10 años postrasplante, según los autores, aunque se han dado cifras incluso más altas¹⁴. La inmunosupresión primaria con tacrolimus aumenta el riesgo de desarrollo de PTLD respecto a niños que reciben ciclosporina, y las manifestaciones clínicas y momento de aparición de esta complicación son diferentes, más tardía y más prevalencia de formas semejantes a linfoma de Burkitt en el caso de ciclosporina¹⁵.

Clínicamente la enfermedad linfoproliferativa es heterogénea, con manifestaciones locales y sistémicas derivadas del infiltrado de linfocitos B en cualquier órgano. La afectación más común se observa a nivel otorrinolaringólogo, con síntomas de hipertrofia amigdalal y/o adenoidea, que originan los síntomas correspondientes. La afectación puede ser en cualquier otro órgano (hueso, pulmón, hígado, digestivo, etc.). Un 20% de los casos tienen un linfoma tipo Burkitt, en el resto la caracterización del infiltrado indica que se trata de una proliferación de linfocitos B con reordenamiento de IgH policlonal. El tratamiento del PTLD precisa la reducción o suspensión de la inmunosupresión acompañada de la resección, si es posible, del síntoma local. Con ello, el 80% de los casos se curan, aunque en el 10% de los casos se produce rechazo con riesgo de pérdida del injerto. En mucho menor número de pacientes estaremos ante una situación de verdadero linfoma que precisará, además de lo anterior, tratamiento quimioterápico, y que tienen un riesgo vital mucho más elevado.

La relación de PTLD con la infección por VEB ha motivado que en niños se indique un seguimiento estrecho de esta infección, con tratamiento antiviral si existe confirmación de viremia en sangre, incluso asintomática, y éste se mantendrá en ocasiones hasta meses después de haber logrado la negativización sostenida. En nuestra serie la infección por VEB afecta al 36,7% y el PTLD al 10,8% a los 5 años. No se observaron diferencias significativas según el tipo de inmunosupresor.

Otros

Estéticos. Hipertrofia gingival y dientes mal implantados, sobre todo con ciclosporina.

Retraso del crecimiento y desarrollo. Depende mucho de la edad y de la situación nutricional previa. En general, el uso de corticoides retrasa el crecimiento y el desarrollo puberal y favorece la aparición de osteoporosis y cataratas. La mejor profilaxis está en el uso de la menor dosis posible, y en el paso a días alternos precozmente. Con estas medidas la repercusión sobre el desarrollo y el crecimiento casi se iguala a aquellos en los que se suspende completamente.

Endocrinos. Hiperglucemia e incluso diabetes, sobre todo con altas dosis de tacrolimus y corticoides y que muchas veces desaparece al bajar estas dosis.

TRATAMIENTO DEL NIÑO CON TRASPLANTE HEPÁTICO

El tratamiento o la atención médica del niño que ha recibido un trasplante de hígado incluye, por un lado, todas aquellas medidas terapéuticas encaminadas a la prevención de las posibles complicaciones que pueden presentar estos pacientes y, por otro lado, las dirigidas al tratamiento propio de dichas complicaciones (tabla 5).

Medidas generales de tratamiento

La asistencia inicial a los niños sometidos a un trasplante hepático se realiza, por personal especializado en

TABLA 5. Protocolo de tratamiento

<i>Immunosupresión</i>	
Pauta con ciclosporina	
Ciclosporina neoral: 10 mg/kg/día en 2 dosis (vía oral)	
Niveles en sangre: 250-350 ng/ml (primeras 2 semanas)	
200-300 ng/ml (3. ^a -12. ^a semanas)	
150-200 ng/ml (4. ^o -12. ^o mes)	
100-150 ng/ml (posteriormente)	
Metilprednisolona: 10 mg/kg/IV intraoperatorio. Posteriormente, 2 mg/kg/día primera semana, con descenso progresivo hasta 0,5 mg/kg/día	
Azatioprina: 1,5-2 mg/kg/día IV en 1 dosis (retirada a los 3 meses)	
Pauta con tacrolimus	
Tacrolimus: 0,15-0,3 mg/kg/día en 2 dosis (PO)	
Niveles en sangre: 10-20 ng/ml (primeras 2 semanas)	
10-15 ng/ml (3. ^a -4. ^a semanas)	
5-15 ng/ml (2. ^o -3. ^{er} mes)	
5-10 ng/ml (posteriormente)	
Metilprednisolona: 10 mg/kg/IV intraoperatorio. Posteriormente, 2 mg/kg/día primera semana, con descenso progresivo hasta 0,5 mg/kg/día	
<i>Profilaxis infección perioperatoria</i>	
Vancomicina: 40 mg/kg/día IV en 4 dosis (5-7 días)	
Aztreonam: 40 mg/kg/día en IV 4 dosis (5-7 días)	
Descontaminación intestinal (3 semanas)	
Colimicina: 100.000 U/kg/día PO en 4 dosis	
Tobramicina: 5 mg/kg/día PO en 4 dosis	
Nistatina: 100.000 U/kg/día PO en 4 dosis	
<i>Profilaxis infección viral</i>	
Ganciclovir: 10 mg/kg/día IV en 2 dosis. Duración según seropositividad pretrasplante CMV-VEB de donante y receptor	
<i>Profilaxis trombosis vascular</i>	
Heparina: 300 U/kg/día (perfusión continua). Posteriormente AAS o dipiridamol (3-5 mg/kg/día PO) durante 2 meses	
<i>Profilaxis hemorragia digestiva</i>	
Ranitidina: 6 mg/kg/día IV en 4 dosis (máximo: 50 mg/dosis)	
<i>Profilaxis Pneumocystis carinii</i>	
Cotrimoxazol: 5 mg/kg/día PO en 2 dosis (a partir de la 3. ^a semana)	

el cuidado de estos enfermos, y manteniendo un ambiente de aislamiento con rigurosas medidas de asepsia (lavado de manos, utilización de mascarilla, etc.). Inicialmente, en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y posteriormente permanecen ingresados hasta el momento del alta en habitación individual en una planta con medidas de asepsia adecuadas a la situación de inmunosupresión de estos pacientes. Es razonable que la asistencia médica durante todo este proceso sea llevada a cabo por un equipo multidisciplinar en el que participen pediatras-hepatólogos, cirujanos e intensivistas con la colaboración estrecha de otras áreas (radiología, bacteriología, laboratorio, etc.).

Es importante una monitorización rigurosa desde el punto de vista general (hemodinámico, respiratorio, metabólico, etc.) y de la función del injerto (función hepática, permeabilidad vascular con eco-Doppler seriadas, etc.) que será adaptada al momento del postoperatorio en que nos encontremos.

Medidas de profilaxis

Profilaxis de hemorragia digestiva

Obligada por los muchos factores predisponentes que acumulan estos pacientes (hipertensión portal previa, estrés quirúrgico, esteroides, etc.). Se inicia ya, antes del trasplante con ranitidina (1,5 mg/kg/6 h IV) hasta el inicio de alimentación y posteriormente oral (4 mg/kg/24 h), con una duración total de tratamiento de 3-4 semanas.

Profilaxis de rechazo-inmunosupresión

Probablemente la piedra angular en el tratamiento de estos pacientes. El objetivo básico es el de mantener al paciente trasplantado libre de rechazo, minimizando los posibles efectos secundarios, la toxicidad y los riesgos (infección, tumores) que este tipo de fármacos conllevan. Para ello, es fundamental mantener los valores en sangre de los fármacos utilizados dentro de los rangos terapéuticos establecidos, la experiencia en su manejo, y la cuidadosa vigilancia de la aparición de posibles complicaciones de este tipo de tratamiento.

La aparición de nuevos fármacos inmunosupresores en los últimos años ha ampliado las posibilidades terapéuticas, mejorando en determinados aspectos la eficacia del tratamiento y permitiendo de alguna manera una mejor adaptación de éste a las condiciones de cada paciente. Actualmente, son dos pautas diferentes las que se manejan en la mayoría de los diferentes programas de trasplante hepático pediátrico. La primera de ellas consiste en la triple terapia "clásica" con ciclosporina, esteroides y azatioprina. La ciclosporina se inicia en las primeras horas del postoperatorio, desde el primer momento en su formulación neoral (forma liposómica-microemulsión que garantiza una adecuada absorción intestinal independiente del

flujo biliar) a través de sonda nasogástrica a dosis de inicio de 10 mg/kg/día en 2 dosis. Se reserva la forma intravenosa (1-2 mg/kg/día en perfusión continua) como complemento de la oral para aquellos casos donde no es posible alcanzar en 24-48 h a concentraciones en sangre requeridas. El corticoide se inicia ya intraoperatoriamente (10 mg/kg) tras la reperfusión del injerto, y se continúa a dosis de 2 mg/kg/día durante la primera semana del postoperatorio con progresiva reducción posterior hasta 0,5 mg/kg/día al mes del trasplante. La azatioprina en dosis entre 1,5-2 mg/kg/día se inicia cuando el paciente remonta la cifra de plaquetas y leucocitos en sangre periférica, manteniéndose 3 meses.

La segunda de las opciones de inmunosupresión consiste en la doble terapia con tacrolimus y esteroides. Estos últimos con una pauta superponible a la utilizada en triple terapia con ciclosporina. El tacrolimus, macrólido aislado de un hongo (*Streptomyces tsukubaensis*), tiene una acción similar a la ciclosporina (inhibe la activación de linfocitos T e inhibe la síntesis de citoquinas) aunque con una potencia estimada *in vitro* entre 50-100 veces superior. Su administración se inicia desde el primer día postrasplante a dosis de 0,15-0,3 mg/kg/día en 2 dosis vía oral o a través de sonda nasogástrica con posterior modificación de la dosis para mantener a concentraciones deseadas en sangre. Su metabolismo es hepático a través del citocromo P-450 y su eliminación por bilis. Menos del 1% se elimina vía renal, por lo cual no es necesario modificar su dosis en casos de insuficiencia renal. Al igual que la ciclosporina presenta interacciones medicamentosas con todos aquellos fármacos que utilizan la vía del citocromo P-450 para su metabolismo (fluconazol, ketoconazol, eritromicina, cotrimoxazol, rifampicina, etc.). Los efectos secundarios más importantes son la nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión arterial y alteración en el metabolismo de la glucosa.

Los estudios disponibles en este momento sobre la eficacia de estas dos pautas de inmunosupresión¹⁶ en el trasplante hepático pediátrico no han encontrado diferencias en cuanto a supervivencia tanto de los pacientes como de los injertos y sí una cierta tendencia a menor incidencia de rechazo agudo en los tratados con tacrolimus (52% no tuvieron rechazo) frente a los tratados con ciclosporina (un 21% se mantuvieron sin rechazo) y una significativamente menor pérdida de injertos por rechazo en los que recibieron tacrolimus. Probablemente se necesiten más datos para establecer si existen diferencias entre ambas pautas de inmunosupresión.

Actualmente se están incorporando nuevos inmunosupresores (mofetil-micofenolato, anticuerpos monoclonales frente al receptor de interleuquina 2, etc.) sin que todavía haya datos suficientes para poder evaluar los resultados derivados de su inclusión en la pautas de inmunosupresión de trasplante hepático pediátrico¹⁷.

Profilaxis de infección

Bacteriana. Se realiza con antibióticos intravenosos de amplio espectro de inicio previo a la cirugía y que se mantienen de 2 a 5 días retirándose si no existe evidencia de infección ni sintomatología ni a través de los cultivos seriados (drenajes, orina, aspirado bronquial, etc.) que son realizados. Las pautas, que varían de unos a otros centros, deben cubrir tanto gérmenes grampositivos como negativos. Otra medida en este sentido importante es la descontaminación intestinal selectiva con antibióticos orales durante 2-3 semanas.

Fúngica. Se realiza sistemáticamente con un antifúngico oral (nistatina) y en casos seleccionados por presentar factores de riesgo (empleo de malla para cierre abdominal, reintervención, sangrado, etc.) con anfotericina liposómica por vía intravenosa durante 5-7 días.

Viral. En los niños trasplantados la situación de inmunosupresión junto con el hecho habitual de seronegatividad previa frente al citomegalovirus y el VEB condicionan un alto riesgo frente a este tipo de infecciones. De ahí la trascendencia de tomar unas medidas eficaces de profilaxis. En este sentido, se contemplan dos tipos de actuación. Por un lado, la profilaxis inmediata tras el trasplante con ganciclovir intravenoso (10 mg/kg/día en 2 dosis) un mes y hasta los 3 meses con aciclovir o ganciclovir oral. Por otro lado, la monitorización seriada de la carga viral en sangre mediante proteína C reactiva (PCR) cuantitativa o semicuantitativa se ha demostrado eficaz en detectar aquellos pacientes con alto riesgo de infección y sus complicaciones, permitiendo un tratamiento de anticipación en estos pacientes con reducción de la inmunosupresión y tratamiento antiviral con ganciclovir IV¹⁸.

Pneumocystis carinii. Se inicia a las 3 semanas del trasplante con cotrimoxazol oral (5 mg/kg/día en 2 dosis) y se mantiene de forma indefinida.

Vacunas. Los niños reciben el calendario de vacunas excepto aquellas elaboradas a partir de virus vivos (sarampión, rubéola, parotiditis, polio oral, varicela). Deben ser vacunados frente a neumococo, meningococo y virus de la gripe, así como de los recuerdos de hepatitis A y B.

Profilaxis de trombosis vascular (arteria hepática, vena porta y suprahepáticas)

Conlleva medidas de tipo general (evitar y tratar la poliglobulia y hemoconcentración, restringir al mínimo el aporte de plasma, etc.) y el tratamiento preventivo con heparina (IV en perfusión continua) desde el momento en que las cifras de coagulación y plaquetas garantizan su seguridad y posteriormente antiagregantes orales (ácido acetilsalicílico o dipyridamol) con una duración dependiente del riesgo de trombosis que se haya atribuido en

cada caso (tamaño de las anastomosis, estudios seriados Doppler, etc.).

Tratamiento de las complicaciones más frecuentes

Disfunción primaria del injerto

El único tratamiento para el fallo primario del injerto es el retrasplante urgente, motivo por el cual es muy importante, y en ocasiones complicado, el establecimiento de un diagnóstico precoz de cara a la inclusión del paciente cuanto antes en lista de espera en máxima urgencia o urgencia 0. Ante la sospecha de una posible disfunción primaria del injerto se debe intentar siempre el tratamiento con prostaglandina E₁ (0,6-0,8 µg/kg/h en perfusión continua) tras serle atribuida capacidad de mejorar la microcirculación hepática y a pesar de que los estudios publicados no hayan obtenido resultados enteramente satisfactorios. En caso de no respuesta en 24-48 h debe ser indicado el retrasplante.

Rechazo

Rechazo hiperagudo. El único tratamiento posible es el retrasplante urgente, aunque se han publicado muy aislados casos tratados con diferentes pautas (tacrolimus, esteroides a altas dosis y prostaglandina E₁ o ciclofosfamida y plasmaféresis).

Rechazo celular agudo. El tratamiento consiste en bolos de esteroides (15-20 mg/kg/día) durante 3 días sucesivos con reducción progresiva hasta alcanzar la dosis de mantenimiento en 5 días, obteniéndose respuesta en un 80% de los episodios. En el resto de los casos (rechazo agudo corticorresistente) existen dos posibilidades de tratamiento: *a)* conversión a tacrolimus en aquellos pacientes que recibían ciclosporina antes del episodio de rechazo, y *b)* tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD3 (OKT3).

Rechazo crónico, ductopénico o vascular. El tratamiento, en las fases iniciales (cuando no existe aún una ductopenia clara) se puede intentar la conversión a tacrolimus (en aquellos pacientes que no lo recibían) o la asociación de éste con mofetilmicofenolato con aceptables resultados, sobre todo si no existe todavía un cuadro colestático grave. En las fases avanzadas el único tratamiento posible es el retrasplante. De ahí la gran importancia de su prevención mediante una correcta inmunosupresión y el tratamiento agresivo de los episodios de rechazo agudo no resueltos con esteroides¹⁹.

Complicaciones quirúrgicas

Complicaciones vasculares

Trombosis de la arteria hepática. Una vez desarrollada la trombosis es esencial el diagnóstico precoz y de ahí la importancia de la realización de ecografías Doppler seria-

das en las primeras semanas postrasplante. En esta fase precoz se puede intentar la trombectomía urgente con revisión quirúrgica de la anastomosis arterial mientras que cuando ya se ha producido una lesión hepática irreversible el único tratamiento posible es el retrasplante urgente.

En ocasiones se ha realizado el tratamiento con fibrinolíticos administrados directamente en la arteria hepática y posterior angioplastia transluminal, sin que los resultados hayan sido suficientemente alentadores hasta este momento. Quizá se puede intentar durante el tiempo de espera para el retrasplante y teniendo en cuenta los importantes riesgos que acarrea este tipo de tratamiento²⁰.

Trombosis de vena porta. El enfoque terapéutico es diferente según el momento de la trombosis. En las formas precoces, sobre todo si el diagnóstico es temprano, se puede intentar la trombectomía y reconstrucción de la anastomosis con injertos venosos de safena o ilíaca preservados del donante. Si esto falla el siguiente paso consistiría en el retrasplante urgente.

En las formas tardías se debe mantener una actitud expectante, ya que la trombosis es habitualmente bien tolerada. Sólo en aquellos casos con episodios de sangrado digestivo por hipertensión portal debe considerarse la posibilidad de realizar un cortocircuito en sus diferentes variantes (mesentérica-porta izquierda o cortocircuito de Rex, mesocava o esplenorrenal).

En ocasiones, no existe una trombosis y sí una estenosis de la anastomosis portal. En estos casos, especialmente si con sintomáticos por hipertensión portal, se debe intentar la dilatación mediante angioplastia transluminal percutánea.

Trombosis de vena cava. En los casos de estenosis el tratamiento indicado es la dilatación mediante angioplastia transluminal percutánea, mientras que en los casos en los que se ha producido ya una trombosis las posibilidades van desde la dilatación mediante angioplastia asociada a fibrinolíticos al retrasplante si la situación del paciente lo demanda.

Complicaciones biliares

Fístula biliar

El tratamiento en los casos en los que no se asocia a una trombosis de la arteria hepática depende de la cuantía de la fuga. En los casos de pequeñas fístulas con formación de un bilioma se puede intentar el tratamiento conservador mediante drenaje con control ecográfico y antibióticoterapia de amplio espectro. Si esto falla, o recidiva o la fístula es masiva con peritonitis, el tratamiento será quirúrgico con reconstrucción de la anastomosis biliar.

Estenosis biliar

Si la estenosis u obstrucción se produce en las primeras semanas el tratamiento será quirúrgico con revisión de la

anastomosis. A largo plazo es preferible un abordaje terapéutico más conservador mediante dilatación de la estenosis con balón tras colangiografía en uno o varios tiempos y dejando o no endoprótesis biliar, pudiendo beneficiarse del tratamiento asociado con ácido ursodesoxicólico oral.

Complicaciones infecciosas

Infecciones bacterianas y fúngicas

En caso de aislamiento positivo del agente patógeno el tratamiento se basa en los hallazgos del antibiograma en cuanto a sensibilidad/resistencia. En aquellos otros casos donde la infección se diagnostica en función de una sospecha clínica sin aislamiento de germen es importante tener en cuenta la condición de inmunodeprimidos de estos pacientes e iniciar de forma precoz tratamiento empírico con antibióticos o antifúngicos de amplio espectro en espera de los resultados de los cultivos extraídos.

Infecciones virales

Infección por citomegalovirus. Dependiendo de su gravedad el tratamiento consiste en ganciclovir por vía intravenosa (10 mg/kg/día dividido en 2 dosis) solo o combinado con gammaglobulina hiperinmune (100 U/kg/día) y reducción de inmunosupresión.

En los excepcionales casos de resistencia al ganciclovir están indicados otros antivirales (p. ej., foscarnet).

Infección por el virus de Epstein-Barr. En todos los casos el tratamiento consiste en ganciclovir por vía intravenosa asociado o no a gammaglobulina hiperinmune y reducción de la inmunosupresión. Además, en aquellas formas localizadas otorrinolaringológicas (hipertrofia amigdalarenoidea) puede estar indicada la extirpación quirúrgica.

Síndrome linfoproliferativo

El tratamiento se basa en la mayoría de los casos en la reducción o la retirada de la inmunosupresión, antivirales, anticuerpos anti-CD20 y quimioterapia en casos de linfoma. Globalmente se obtiene remisión en el 80% de los casos y el 10% de los pacientes pueden desarrollar rechazo con riesgo de pérdida del injerto.

Disfunción renal

A medio y largo plazo la disfunción renal secundaria al tratamiento con ciclosporina o tacrolimus supone que menos del 10% de los niños tiene un compromiso significativo del filtrado glomerular (menor de 60 ml/min). Es frecuente la nicturia como expresión del compromiso de la capacidad de concentración urinaria. La expresión de la tubulopatía renal que pueden inducir estos fármacos se concreta en que un 75% de los niños que reciben tacrolimus precisan suplementos de magnesio, y un 30% de los que reciben ciclosporina pre-

sentan acidosis metabólica e hiperpotasemia con necesidad de aportes suplementarios de bicarbonato oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Whittington PF, Balistreri WF. Liver transplantation in pediatrics: Indications, contraindications and pretransplant management. *J Pediatr* 1991;118:169-77.
2. Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia: The King's College Hospital experience (1974-1995). *J Pediatr Surg* 1997;32:479-85.
3. Cardona J, Haoussi D, Gauthier F, De Victor D, Losay J, Hadchouel M, et al. Liver transplantation in children with Alagille syndrome: A study of twelve cases. *Transplantation* 1995;60:339-42.
4. Fox JJ, Chowdhury JR, Kaufman SS, et al. Treatment of Crigler-Najjar syndrome type 1 with hepatocyte transplantation. *New England J Med* 1998;338:1422-6.
5. Rela M, Muiesan P, Andreani P, Gibbs P, Mieli Vergani G, Mowat AP, et al. Auxiliary liver transplantation for metabolic diseases. *Transplant Proc* 1997;29: 444-5.
6. Noble J, Jamieson G, Barnes L. Liver transplantation for cirrhosis in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996;314.
7. Bismuth H, Houssin D. Reduced-size orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984;95:367.
8. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L, et al. Liver transplantation in children from living related donors. *Ann Surg* 1991;214:428.
9. Rogiers X, Malago M, Habbitt N, Knoefel WT, Pothmann W, Burdelski M, et al. *In situ* splitting of the liver in the heart-beating cadaveric organ donor for transplantation in two recipients. *Transplantation* 1995;59:1081.
10. Ote JB, De Ville de Goyet J, Sokal E, Alberti D, Moulin D, De Hemptinne B, et al. Size reduction of the donor liver is a safe way to alleviate the shortage of size-matched organs in pediatric liver transplantation. *Ann Surg* 1990;211:146.
11. Ploeg RJ, D'Allessandro AM, Knechtle SJ. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55:807-13.
12. Bruguera M. Generalidades. Rechazo. Hepatitis por CMV. Complicaciones biliares. En: *Trasplante Hepático de Berenguer y Parrilla*. Madrid: Elba, 1999;295-301.
13. Delgado MA, Frauca RE. Tratamiento en el postoperatorio inmediato y complicaciones del trasplante hepático. En Ruza F, editor. *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos*. Madrid: Norma-Capitel, 2003; p. 2115-22.
14. McDiarmid S, Jordan S, Lee G, Toyoda M, Gross JA, Vargas JH, et al. Prevention and preemptive therapy of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:1604-11.
15. Younes BS, McDiarmid SV, Martin MG, et al. The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 2000;70:94-9.
16. McDiarmid SV, Bussutil RV, Ascher NL, Burdick J, D'Alessandro A, Esquivel C. FK-506 (tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation: Results from the U.S. Multicenter Trial. *Transplantation* 1995;59:530.
17. Kelly DA. The use of anti-interleukin-2 receptor antibodies in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplantation* 2001;5: 386-9.
18. Green M, Reyes J, Webber S, Rowe D. The role of antiviral and immunoglobulin therapy in the prevention of Epstein-Barr virus infection and post-transplant lymphoproliferative disease following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001;3: 97-103.
19. Wiesner RH, Ludwig J, Krom RK, Hay JE, Hoek B. Hepatic allograft rejection: New developments in terminology, diagnosis, prevention and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993;68:69-79.
20. Lallier M, St-Vil D, Dubois J, Paradis K, Laberge JM, Bensoussan AL. Vascular complications after pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1995;30:1122-6.