

Trasplante intestinal en pediatría

El trasplante intestinal es un procedimiento terapéutico todavía novedoso y la experiencia acumulada en su práctica aún es escasa, siendo especialmente utilizado en la edad pediátrica. En este artículo se revisa el estado actual del trasplante intestinal pediátrico y se muestra la experiencia y los resultados con el procedimiento en España, donde se ofrece como alternativa terapéutica al fallo intestinal desde 1999.

INTRODUCCIÓN

El intestino es un órgano de una extraordinaria complejidad y con múltiples funciones –digestión, secreción, absorción y motilidad– que posee numerosas características específicas, como la presencia de una microflora intraluminal abundante, fuente potencial de infecciones, así como una gran cantidad de células inmunocompetentes que lo convierten en un auténtico órgano linfoide. Estas razones, junto a los progresos obtenidos con la nutrición parenteral (NP) en las dos últimas décadas, motivaron una pérdida de interés por el trasplante intestinal (TI), procedimiento cuyo desarrollo no ha sido paralelo al experimentado por otros trasplantes de órganos sólidos.

Hasta el 31 de mayo de 2001 (última actualización del Registro Internacional de Trasplante Intestinal, datos no publicados) sólo se habían realizado en todo el

mundo un total de 696 TI en 656 pacientes, siendo 55 los hospitales con experiencia en el procedimiento. Entre las razones de la escasa divulgación del TI deben ser destacados la mayor morbilidad y mortalidad respecto a otros trasplantes de órganos sólidos, así como los buenos resultados que se obtienen con la nutrición parenteral en el tratamiento del fallo intestinal. Por ello, actualmente la indicación de TI se limita a casos de fallo intestinal en los que la NP ha alcanzado sus limitaciones, bien

porque sea difícil de administrar (pérdida de accesos venosos profundos) o porque produzca complicaciones serias que la contraindican. Estas circunstancias se producen con mayor frecuencia en la edad pediátrica, por lo que el TI, a pesar de no ser una técnica exclusiva del niño, es en la Pediatría donde más razón tiene de ser y donde más se justifica; el carácter de “tratamiento curativo” que posee el TI, lo hace por otra parte especialmente indicado en el niño, dada su mayor esperanza de vida. La experiencia actual con TI en el niño es muy superior a la del adulto (426/696 TI en niños, equivalente al 61% del total).

CAUSAS DE FALLO INTESTINAL EN EL NIÑO

Se usa el término de fallo intestinal (FI) para describir el estado de incapacidad del tracto gastrointestinal para cubrir las necesidades corporales de líquidos y nutrientes en cantidad suficiente que impida la deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos y malnutrición progresiva.

La causa más frecuente de FI en el niño es el síndrome de intestino corto (SIC), definido como los signos, síntomas y complicaciones asociados a una superficie absorptiva y funcional intestinal inadecuada. El SIC puede ser congénito o secundario a resecciones quirúrgicas. La capacidad de adaptación del intestino residual en el niño (especialmente en recién nacidos y prematuros) es superior a la del adulto, y cerca del 90% de los niños con SIC pueden conseguir autonomía digestiva completa. Recién nacidos con sólo 15 cm de intestino delgado residual pueden completar la adaptación intestinal si conservan la válvula ileocecal. Más allá del periodo neonatal, se requieren al menos 40 cm de intestino delgado para conseguirlo. Factores que influyen son la capacidad funcional del intestino residual (mermada en casos de sufrimiento de la mucosa como la enterocolitis necrotizante y la enfermedad de Crohn) y el sobrecrecimiento bacteriano.

Las causas funcionales de FI en el niño incluyen trastornos motores y enfermedades de la mucosa intestinal. Entre las primeras, la enfermedad de Hirschsprung extensa y la pseudoobstrucción idiopática crónica intestinal (CIPOS, de *chronic intestinal pseudoobstruction syndrome*) son las causas más frecuentes. El niño con enfermedad de Hirschsprung extensa se comporta

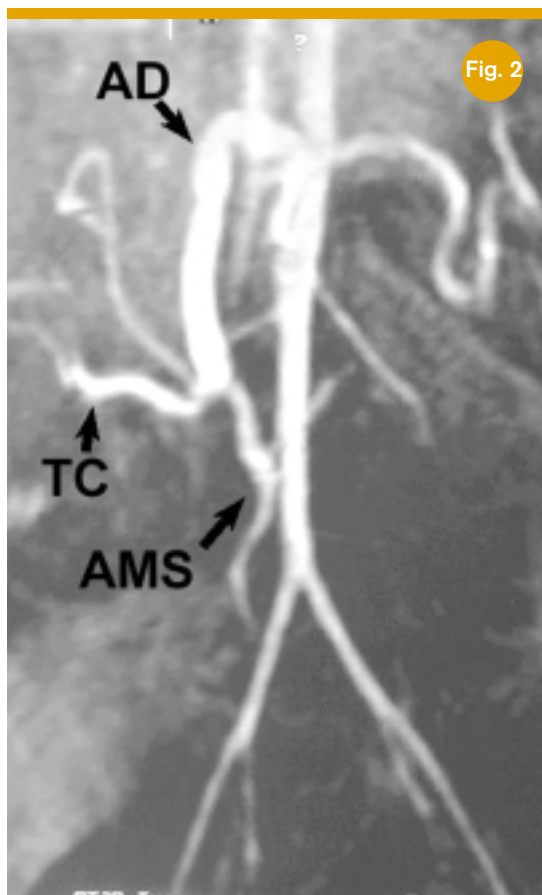
Tabla 1
Indicaciones de trasplante intestinal

Intestino corto	62%
Gastrosquisis	21%
Vólvulo intestinal	18%
Enterocolitis necrotizante	12%
Atresia Intestinal	7%
Otros	4%
Diarreas	
Enfermedad de inclusión a microvellosidades	6%
Malabsorción, otras causas	4%
Trastornos de motilidad	18%
Seudoobstrucción idiopática	9%
Aganglionismo/Hirschsprung	7%
Otros trastornos motilidad	2%
Miscelánea	10%
Retrasplantes	7%
Tumores	1%
Otros	2%

Fuente: Registro Internacional de Trasplante Intestinal
Datos actualizados a 31 de mayo de 2001.



Esquema de trasplante de bloque hígado-intestino: incluye duodeno (D) y cabeza de páncreas (P). El colédoco del donante (flecha) va incluido con el injerto, por lo que no se requiere reconstrucción biliar.



Reconstrucción arterial en trasplante hepatointestinal. Anastomosis de conducto aórtico de donante en continuidad con tronco celiaco y arteria mesentérica superior del donante a aorta supraceliaca de receptor. AD: Aorta donante. TC: Tronco celiaco de donante. AMS: Arteria mesentérica superior de donante.

como un niño con SIC cuyo colon está excluido, por participar de la enfermedad; el intestino proximal sano suele presentar además trastornos motores. Por ello, cuando la longitud del intestino delgado normalmente innervado es inferior a 60 cm, las posibilidades de conseguir autonomía digestiva completa son bajas. El CIPOS es un cuadro heterogéneo en cuanto a su forma de presentación clínica, hallazgos histopatológicos, severidad del trastorno motor y pronóstico. Un 20-25% de los niños con CIPOS se convierten en dependientes crónicos de NP. Entre las enfermedades de la mucosa intestinal, causantes de diarrea intratable, existen dos cuadros que una vez diagnosticados permiten asegurar el desarrollo de un FI permanente: la enfermedad de inclusión a microvellosidades y la displasia epitelial. En ambos casos se trata de trastornos genéticos de comienzo neonatal.

El FI, por sí solo, no es indicación inmediata de TI, aunque todos los niños con FI, antes o después, conforme desarrollen complicaciones relacionadas con la administración de NP, serán candidatos al procedimiento. La Tabla 1 muestra las causas de FI en los niños sometidos a TI en la última actualización del Registro Internacional de Trasplante Intestinal (datos no publicados).

TIPOS DE TRASPLANTE INTESTINAL

El TI se practica en clínica bajo tres modalidades técnicas: trasplante de intestino aislado (TIA), trasplante hepatointestinal (THI) y trasplante multivisceral (TMV), en donde se incluyen tres o más vísceras intraabdominales en el injerto, habitualmente estómago, duodeno, páncreas, intestino delgado e hígado. Actualmente, la modalidad de trasplante hepatointestinal más habitual es la del bloque duodenopáncreas (completo o cabeza de páncreas), intestino e hígado, y aunque persiste la denominación de THI, técnicamente se trata de un TMV (Fig. 1). Este refinamiento de la técnica del THI tiene como objetivo simplificar la cirugía del implante (el pedículo hepático se trasplanta en bloque y no precisa de anastomosis vasculares ni biliar), pero sobre todo para evitar la elevada tasa de complicaciones biliares con la técnica tradicional, en la que era preciso restablecer la continuidad biliar mediante una hepaticoyeyunostomía en la que se debía utilizar intestino trasplantado. El THI y TMV con frecuencia requieren de montajes vasculares complejos para arterializar el injerto, con abordaje aórtico e injertos interpuestos (Fig. 2). En el extremo proximal del intestino trasplantado, el restablecimiento de la continuidad intestinal actualmente es la práctica habitual. Con ello se evita el estasis, se disminuye la traslocación bacteriana, se permite reinstaurar precozmente la nutrición por vía enteral y se estimula el intestino trasplantado al ponerlo en contacto con las secreciones biliopancreáticas y por el aporte de nutrientes. El extremo distal suele exteriorizarse, lo que permite observar desde fuera la viabilidad del injerto y proporciona una vía de acceso fácil para la toma de muestras para biopsias. Actualmente, el método más

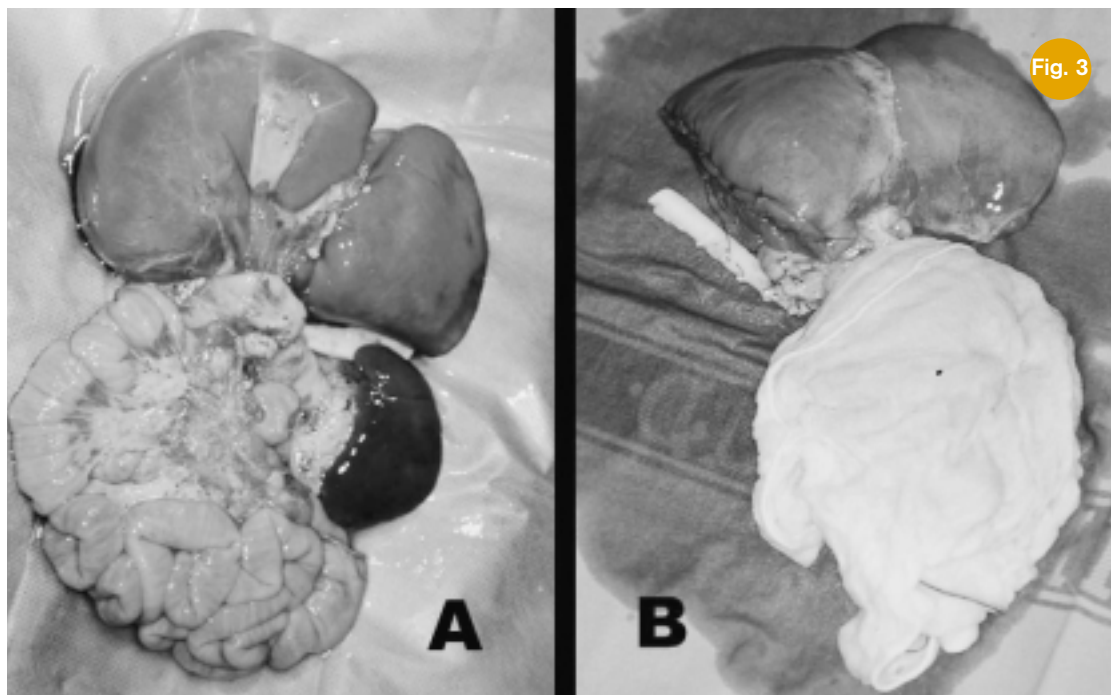


Fig. 3. A: Injerto de bloque hígado-intestino. B: se han resecado los segmentos laterales del lóbulo hepático derecho.

La causa más frecuente de fallo intestinal en el niño y principal indicación del trasplante intestinal es el síndrome de intestino corto (SIC).

adecuado de monitorización del injerto intestinal corresponde a las endoscopias rutinarias y a demanda cuando la situación clínica lo requiera, siempre con toma de biopsias.

El colon ya no se incluye en el injerto como se hizo en los primeros casos, pues incrementa la tasa de complicaciones sépticas, ya de por sí frecuentes en el TI. Cuando es imprescindible (enfermedad de Hirschsprung, pérdida total del colon), se puede trasplantar el ciego y parte del colon ascendente.

ESCASEZ DE DONANTES ADECUADOS AL NIÑO DE MUY BAJO PESO

En el ámbito pediátrico, un problema importante es la dificultad para encontrar donantes adecuados al receptor de muy bajo peso. El problema es especialmente acuciante en los candidatos a un THI (65% de todos los TI en el niño, de acuerdo a la última actualización del Registro Internacional de TI), que habitualmente son niños de muy bajo peso, por su corta edad (el SIC, causa principal de FI, ocurre habitualmente en el periodo perinatal, y con frecuencia en prematuros de un peso extremadamente bajo) y por la malnutrición secundaria a la hepatopatía, hacia la que estos niños tienen una especial susceptibilidad. La cavidad abdominal está poco desarrollada y tiene una capacidad reducida como consecuencia del SIC neonatal, lo que obliga a utilizar donantes de un peso menor al del receptor y limita aun más la escasa disponibilidad de donantes. Consecuencia de lo anterior, el tiempo de espera de los candidatos a THI supera los

10 meses en lista, y la mortalidad pretrasplante en los menores de 2 años es próxima al 50%, mortalidad que habitualmente se relaciona con enfermedad hepática terminal consecuencia del fracaso progresivo de la función hepática mientras aguardan el trasplante. Para evitar esta elevada mortalidad pretrasplante se han propuesto diversas estrategias, que se exponen a continuación:

Referencia precoz de niños con FI que no se manejan adecuadamente con NP, sin esperar a que el niño desarrolle un deterioro físico y nutricional importante. Los criterios de referencia a un Centro de TI son:

- Colestasis mantenida a pesar de medidas terapéuticas adecuadas.
- En niños pequeños, pérdida de dos de las cuatro vías centrales habituales (dos yugulares internas, dos subclavas). En niños mayores, pérdida de tres de las seis vías centrales habituales (las anteriores más las femorales). Trombosis de la vena cava superior a cualquier edad.
- Niños por debajo de 2 desviaciones típicas de peso y talla a la correspondiente por su edad (corregida a la edad gestacional en prematuros).
- Niños con episodios recurrentes de sepsis.
- Niños con pérdidas por heces intratables.
- Niños que no pueden entrar en programas de nutrición parenteral domiciliaria.
- Niños con intestino ultracorto, en los que las posibilidades de adaptación son nulas.

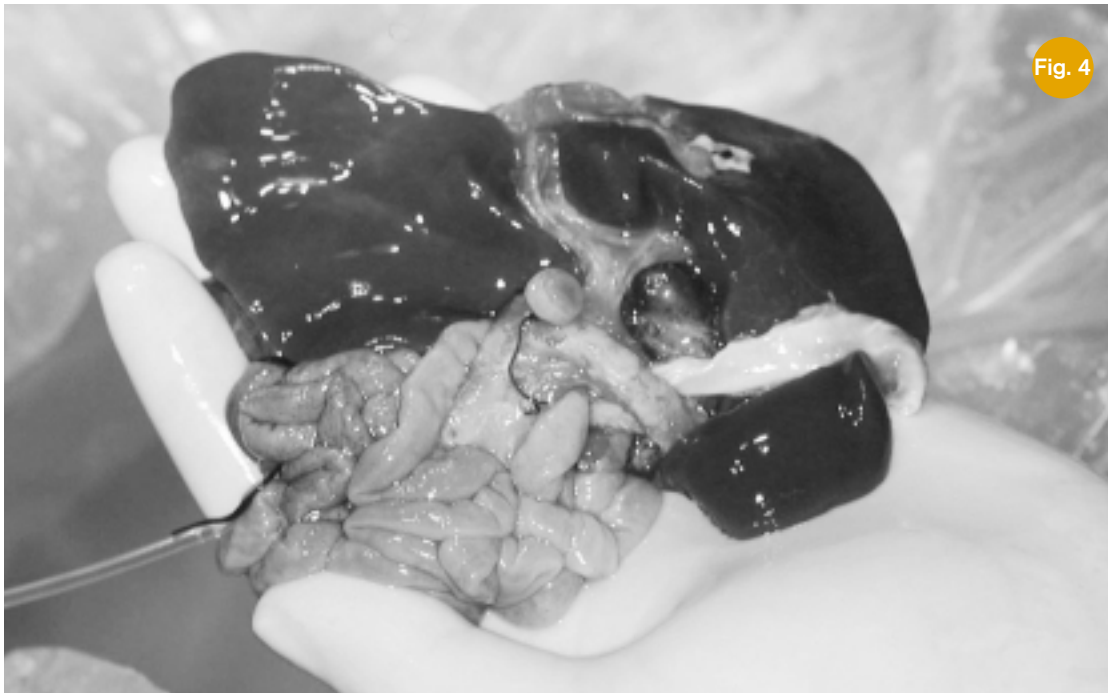


Fig. 4

Injerto procedente de donante neonatal para trasplante hepatointestinal (caso de experiencia personal).

- Niños con mala calidad de vida pese a no haber desarrollado complicaciones graves relacionadas con la administración de NP.

Uso de estrategias quirúrgicas destinadas a incrementar las posibilidades de acceso al trasplante. Hasta el momento se han utilizado las siguientes:

- Reducciones hepáticas *ex vivo*. Se ha utilizado tanto el lóbulo derecho como el izquierdo (Fig. 3) y permite utilizar donantes de un peso hasta 4 veces el del receptor. Eventualmente, tras la revascularización se puede además resear una porción de intestino medio si existiera problema de espacio.
- Trasplante secuencial: usando cualquiera de las técnicas alternativas de trasplante hepático (reducción, bipartición o *split*, donante vivo), se trasplanta primero el hígado

(el tiempo de espera en lista es mucho menor). Con ello, la función hepática se normalizaría temporalmente, mejoraría el estado nutricional del niño (que ganaría, por tanto, peso) y se podría realizar un TIA unos meses más tarde, sin la urgencia habitual en los candidatos a THI determinada por la situación de un hígado que falla.

- Trasplante simultáneo de ambos órganos por separado, técnica que ha sido propuesta por Tzakis y cols.
- Trasplante hepático seguido de desdoblamiento y elongación intestinal. Esta técnica, usada por de Ville

El TI se practica bajo tres modalidades técnicas: trasplante de intestino aislado (TIA), trasplante hepatointestinal (THI) y trasplante multivisceral (TMV).

Trasplante intestinal: causas de muerte

Tabla 2

Causas de muertes

Causa	Nº casos	Causa	Nº casos
Sepsis	166	Fallo hepático	7
Rechazo	33	Fallo multiorgánico	5
Linfoma	26	Trombosis/hemorragia	5
Causas técnicas	26	Fallo renal	4
Respiratorias	22	Pancreatitis	3
Cerebrales	12	Hepatitis C	2
Cardíacas	9	Otras	19

Fuente: Registro Internacional de Trasplante Intestinal
Datos actualizados a 31 de mayo de 2001 (incluye todos los TI, adultos y niños).

EXPERIENCIA EN ESPAÑA

Desde julio de 1997 se han evaluado en el Hospital Universitario La Paz (único Hospital que hasta el momento tiene experiencia clínica en España con el procedimiento), 30 niños con FI potenciales candidatos al TI. De ellos, 14 fueron incluidos como candidatos: 8 a THI, 4 a TIA y 2 a TMV. Dos de los incluidos inicialmente para TIA fueron posteriormente pasados a candidatos a THI por progresión de la fibrosis hepática. Las causas de FI fueron SIC en 10 (4 por vólvulo, 3 por enterocolitis necrotizante, 2 por atresia y 1 por isquemia intestinal), trastornos de motilidad en 2 (1 Hirschsprung extenso y 1 CIPOS) y diarreas en 2. Las medianas de edad y de peso fueron de 0,9 años y 6,6 kg, respectivamente.

Cinco niños han sido trasplantados hasta el momento (3 THI, 2 TIA), con un tiempo de evolución que oscila entre los 33 meses y 1 mes. Los 5 niños están actualmente vivos, 4 con autonomía digestiva completa y libres de NP. En una niña sometida a TIA se hubo de extirpar el injerto intestinal por rechazo agudo exfoliativo para evitar la muerte por sepsis. Una niña desarrolló a los 6 meses del trasplante un trastorno linfoproliferativo (linfoma de células B) relacionado con primoinfección por virus de Epstein Barr. Fue tratada con retirada de inmunosupresión y monoquimioterapia de baja dosis, y está en remisión tras 18 meses de evolución. En uno de los THI se procedió a hepatectomía *ex vivo* del lóbulo derecho por desproporción entre peso de donante (12,5 kg) y peso del receptor (7 kg). En un niño de 4,5 kg sometido a THI se utilizaron órganos de un donante neonatal (Fig. 4), y un niño candidato a THI ha recibido un segmento lateral izquierdo de hígado procedente de su madre (trasplante de donante vivo) y se ha incluido en lista para TIA.

La mortalidad pretrasplante ocurrió en 3 casos, todos en candidatos a THI con SIC y en niños de muy bajo peso (4,5 kg, 5,2 kg y 5,7 kg). El tiempo de espera fue de 315 días de media. La mortalidad es superior si se considera que otros 3 niños, referidos de otros Centros, fallecieron al poco de ingresar, antes de que se pudieran solucionar los graves problemas agudos que presentaban, y antes de ser incluidos por tanto como candidatos a TI.

de Goyet y cols. en un caso, está indicada en niños con FI por SIC que, por la longitud de intestino residual, podrían completar la adaptación intestinal si dispusieran de tiempo, y en los que el principal factor limitante es el deterioro de la función hepática.

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

La inmunosupresión se realiza con cuádruple terapia con tacrolimus, esteroides, anticuerpos monoclonales anti-receptores de interleucina 2 y azatioprina o mico-fenolato mofetilo. Recientemente se está utilizando la rapamicina como inductor de inmunosupresión en sustitución de azatioprina. Los episodios de rechazo se tratan con bolos de esteroides y, en caso de rechazo corticorresistente, las opciones son el micofenolato mofetilo o los anticuerpos monoclonales anti-CD3 (OKT3).

El uso de antibióticos sistémicos, incluidos antifúngicos, es necesario debido a la colonización del intestino por gérmenes, el incremento de la traslocación bacteriana secundaria al daño de preservación, rechazo, estasis, etc., y al hecho de que generalmente estos enfermos son portadores de catéteres centrales. El uso de antivirales (ganciclovir intravenoso seguido de aciclovir o ganciclovir oral) también es recomendable, así como la descontaminación selectiva intestinal durante los tres primeros meses posttrasplante.

RESULTADOS

Aunque los resultados del TI mejoran progresivamente, se trata de un procedimiento todavía penalizado con una elevada morbilidad y mortalidad.

Ciertas peculiaridades anatómicas y fisiológicas del tracto gastrointestinal, entre las que destacan la gran carga antigénica que supone el aloinjerto intestinal y el hecho de que sea un órgano que incluso en condiciones normales está colonizado por gérmenes, son las responsables de estos peores resultados, si se comparan con los correspondientes a otros trasplantes de órganos sólidos, especialmente el trasplante hepático. Como consecuencia de lo anterior, las complicaciones inmunológicas e infecciosas son mucho más frecuentes en el TI, siendo además habitual la asociación de ambos fenómenos, pues los episodios de rechazo rompen la integridad de la pared intestinal y facilitan el paso de microorganismos a través del intestino (traslocación bacteriana). La Tabla 2 muestra las principales causas de muerte en el TI, según el Registro Internacional de TI, en las que destacan como primera causa la sepsis, generalmente asociada a episodio previo de rechazo.

Un 75% de los pacientes que sobreviven al procedimiento consiguen autonomía digestiva completa y quedan libres de NP. La calidad de vida, estudiada recientemente por Sudan, es buena, aunque poco se sabe de la evolución a largo plazo de los supervivientes.

.....
Manuel López Santamaría

Unidad de Trasplantes Digestivos
Departamento de Cirugía Pediátrica
Hospital Universitario La Paz, Madrid