

Indicaciones del trasplante hepático pediátrico

Carmen Díaz Fernández y Paloma Jara Vega

Introducción

El trasplante hepático, en el momento actual, ha modificado totalmente las expectativas y calidad de vida de los niños con hepatopatía grave, progresiva e irreversible.

Es eficaz, además, en algunos procesos metabólicos, cuyo error enzimático primario se sitúa de forma preferente o exclusiva en el hígado, ya que evita la progresión de la enfermedad en otros órganos o sistemas, susceptibles de dañarse severamente, con el consiguiente riesgo vital.

La tasa de supervivencia al año se sitúa alrededor del 90% y, una vez transcurrido este primer año, menos de un 10% fallecerán en los 10 años siguientes, ya que el injerto hepático, si funciona adecuadamente, tiene un potencial de viabilidad indefinido.

La escasez de donantes pediátricos puede paliarse al considerarse consolidadas las técnicas quirúrgicas de reducción de injerto: trasplante reducido o segmentario, *split* e incluso trasplante de donante vivo.

La mejora continua de las pautas de inmunosupresión individualizadas, en cierto modo, según tolerancia, así como los sucesivos avances terapéuticos y tecnológicos, que posibilitan el control y tratamiento de diferentes complicaciones postrasplante, permiten a un elevado porcentaje de niños trasplantados un desarrollo normal con plena calidad de vida e integración social.

Indicaciones de trasplante

El éxito del trasplante, como alternativa terapéutica, exige cuatro requisitos fundamentales:

1. Correcta evaluación pretrasplante (tabla I).
Comprende:
 - Ratificación diagnóstica y valoración hepática, que nos situará en el momento evolutivo de la enfermedad, permitiendo establecer una presunción pronóstica.
 - Estudio general del candidato, según proceda, para descartar contraindicaciones posibles (tabla II), por una parte, e instaurar, por otra, las medidas terapéuticas oportunas que le sitúen en la mejor posición posible para afrontar el trasplante.
 - Evaluación nutricional, añadiendo medidas nutricionales precisas que consigan paliar los trastornos existentes por su propia enfermedad.
Ello nos permitirá:
2. Acertada selección del candidato.
3. Establecer el momento oportuno del trasplante.

Es importante, en este apartado, conocer la evolución natural de la enfermedad, que puede ser variable dentro de un mismo diagnóstico, según cada paciente.

Se considerará el momento oportuno, aquel en el cual la propia enfermedad presenta complicaciones graves, con riesgo de muerte incluido, o un deterioro importan-

TABLA I. Trasplante hepático pediátrico: evaluación del candidato

- Diagnóstico de la hepatopatía
- Valoración hepática
 - Clínica
 - Bioquímica
 - Ecografía Doppler abdominal
- Evaluación nutricional
- Grupo sanguíneo. Anticuerpos irregulares
- Autoinmunidad, si procede
- Estudio general
 - Rx tórax, gasometría
 - Función renal, ecografía renal
 - ECG. Ecografía cardiaca
 - EEG
- Exposición a infecciones
 - Vacunas
 - Mantoux
 - Serología: VIH, VHB, VHC, VHA, CMV, EBV, herpes varicela
 - Situación bucodental (ortopantografía)
- Exploraciones opcionales
 - Espirometría
 - Gammagrafía pulmonar
 - Exploración vascular
 - Estudio de la función plaquetaria
 - Urografía. DMSA
 - Cateterismo cardiaco
 - Resonancia magnética

te 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.

Habrà que tener en cuenta, en esta decisión, el tiempo medio en lista de espera ya que en pacientes con enfermedad muy avanzada o desnutrición severa los riesgos del trasplante son mucho mayores y la

morbilidad postoperatoria se incrementa considerablemente.

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

Enfermedades en la infancia susceptibles de trasplante hepático

Son numerosas las enfermedades pediátricas que podrían, en algún momento de la vida,

TABLA II. Trasplante hepático pediátrico: contraindicaciones

- Absolutas:
 - Afectación neurológica irreversible
 - Neoplasia hepática con metástasis
 - Metástasis en hígado por neoplasia extrahepática
- Relativas:
 - Afectación severa de otro órgano
 - Trombosis portal
 - *Shunt* mesocava
- Mayor riesgo:
 - Edad menor de 1 año
 - Malnutrición severa
 - Encefalopatía hepática grave
 - Síndrome hepatorenal
 - Cirugía abdominal previa

ser subsidiarias de trasplante hepático. De manera práctica, las dividiremos en cinco grupos o apartados (tabla III).

Grupo I: colestasis

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

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

El trasplante estaría justificado en esta enfermedad en las situaciones siguientes:

- Consulta o diagnóstico sin tratamiento por encima de los 3-4 meses de edad.

- Portoenterostomía no efectiva. Se considera esta situación si, en ausencia de colangitis, persiste ictericia intensa 2 meses después de la portoenterostomía.

- Signos de insuficiencia hepatocelular.

- Signos de hipertensión portal severa, con o sin colestasis clínica persistente.

- Hipoplasia portal progresiva.

- *Shunt* arteriovenoso intrapulmonar.

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

En el síndrome de Alagille, la indicación de trasplante incluye:

- Signos de insuficiencia hepatocelular o hipertensión portal severa.

TABLA III. Trasplante hepático pediátrico: indicaciones

<p>Grupo I: colestasis</p> <ul style="list-style-type: none">• Atresia biliar extrahepática• Síndrome de Alagille• Colestasis intrahepática familiar progresiva• Síndrome de hepatitis neonatal <p>Grupo II: enfermedades metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none">• Déficit de alfa-1-antitripsina• Enfermedad de Wilson• Tirosinemia tipo I• Glucogenosis tipos I, III y IV• Enf. por déficit de lipasa ácida lisosomal (depósito de ésteres de colesterol y Wolman)• Hipercolesterolemia familiar homocigota• Enf. de Crigler Najjar tipo I• Trastorno del ciclo de la urea (déficit de OTC, CPS)• Oxalosis• Enf. de jarabe de arce• Fibrosis quística <p>Grupo III: cirrosis</p> <ul style="list-style-type: none">• Posthepatitis (VHB, VHB-VHD, VHC)• Autoinmune• Criptogenética <p>Grupo IV: insuficiencia hepática aguda grave</p> <ul style="list-style-type: none">• Viral• Tóxica• Autoinmune• Idiopática <p>Grupo V: otras</p> <ul style="list-style-type: none">• Tumor hepático no resecable• Colangitis esclerosante• Fibrosis hepática congénita• Síndrome de Budd-Chiari. Enf. venoclusiva

- Riesgo de enfermedad cardiovascular por hiperlipemia prolongada.
- Afectación importante de la calidad de vida por prurito incontrolable o malnutrición severa con complicaciones graves (fracturas, etc.).

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

En la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP), se incluye un grupo de enfermedades de base genética comprobada o probable, ligadas algunas a grupos étnicos, pero que pueden aparecer también fuera de esos grupos. Recientemente se ha aclarado la patogenia de algunas de estas entidades. En unas: a) existe un defecto enzimático, por lo que no existe la síntesis de ácidos biliares primarios; en otras b) se ha identificado una alteración en el cromosoma 18, responsable de un defecto en el transportador de ác. biliar en el canalículo; otras c) presentan alteraciones en el cromosoma 2, y en otras, d) 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 periodo neonatal o lactante. Existe prurito intenso, salvo si existe un defecto enzimático en el metabolismo del ác. biliar.

No es posible todavía realizar caracterización genética. Aproximadamente en un 50% de casos no existe consanguinidad ni antecedentes familiares.

En b) y c), la cifra de gammaglutamiltranspeptidasa y colesterol serán normales, contrastando con la elevación de bilirrubina conjugada y ácidos biliares.

El tratamiento con ácido ursodeoxicólico es útil en los errores innatos del metabolismo del ác. biliar. En las variedades restantes, la aplicación tanto de ursodeoxicólico como otros inductores tipo fenobarbital o resinolesotermina no modifican el pronóstico, pero pue-

den mejorar parcialmente la sintomatología. Algunos autores preconizan, si la lesión histológica no es severa, el beneficio que podría suponer la realización de una derivación biliar externa de la bilis.

La indicación de trasplante estaría justificada, si:

- Existe severo daño histológico.
- Mala calidad de vida con prurito incontrolable.
- Desnutrición severa o importante retraso de crecimiento.
- 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 control, que puede afectar su estado nutricional.

Grupo II: enfermedades metabólicas

En este grupo, el trasplante estaría indicado, actualmente, en aquellos pacientes con errores innatos del metabolismo, causados por una deficiencia hepática primaria, y que, como consecuencia de ello, presentan una lesión hepática severa 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 su resolución completa. Excepcionalmente puede requerirse la realización simultánea de trasplante combinado.

Clasificaremos las enfermedades metabólicas susceptibles de trasplante hepático en tres grupos:

A. Enfermedades con defecto y lesión principal a nivel hepático.

El hígado es el origen de la alteración metabólica y el órgano severamente lesionado. Enfermedades representativas de este grupo serían el déficit de alfa-1-antitripsina cuando presente signos de insuficiencia hepática o hipertensión portal severa; la tirosinemia hereditaria tipo I, en las formas agudas en situación crítica, o en las formas agudas o crónicas en que no exista respuesta suficiente al tratamiento con NTBC, persistiendo insuficiencia hepatocelular severa, displasia hepatocitaria o datos sugestivos de hepatocarcinoma; la hemocromatosis neonatal idiopática; la enfermedad de Wilson, cuando, a pesar del tratamiento con quelantes del cobre, persiste una hepatopatía severa e irreversible con descompensación y riesgo de muerte, o si la enfermedad debuta con fallo hepático fulminante que puede acompañarse de necrosis y fallo renal, en cuya situación la mortalidad es del 100%; la glucogenosis tipo IV, que desarrolla cirrosis e hipertensión portal. En algunas ocasiones, individualizando la indicación, también la glucogenosis tipo III, si existe descompensación hepática a pesar del tratamiento dietético.

B. Enfermedades con defecto y lesión hepática y extrahepática.

El déficit y la lesión no se limitan al hígado, existiendo, por tanto, alteraciones extrahepáticas. En este grupo cabe citar la fibrosis quística, cuya indicación de trasplante hepático vendrá definida por la existencia de una hepatopatía severa 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).

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

C. 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 de la modalidad 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.

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.

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.

En los déficits del ciclo de la urea, enfermedad de jarabe de arce, acidemia propionica y enfermedad de Crigler Najjar tipo I, la realización del trasplante debería hacerse antes de que exista daño neurológico, ya que el riesgo constante e impredecible de descompensación metabólica puede originar daño cerebral irreversible con fallecimiento, aunque el tratamiento médico sea adecuado.

La hemofilia, a pesar de los avances médicos actuales, no es susceptible de trasplante, pero si el paciente presentase una hepatopatía severa, 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 injertado.

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 pri-

mates y tratadas 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 el trasplante actualmente se considera útil en las metabopatías, es de esperar que no se utilice como tratamiento futuro. La investigación actual se dirige preferentemente al desarrollo de técnicas de ingeniería genética.

Grupo III: cirrosis

Actualmente, La cirrosis posthepatitis es excepcional en el niño como indicación de trasplante.

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

Grupo IV: insuficiencia hepática aguda grave

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

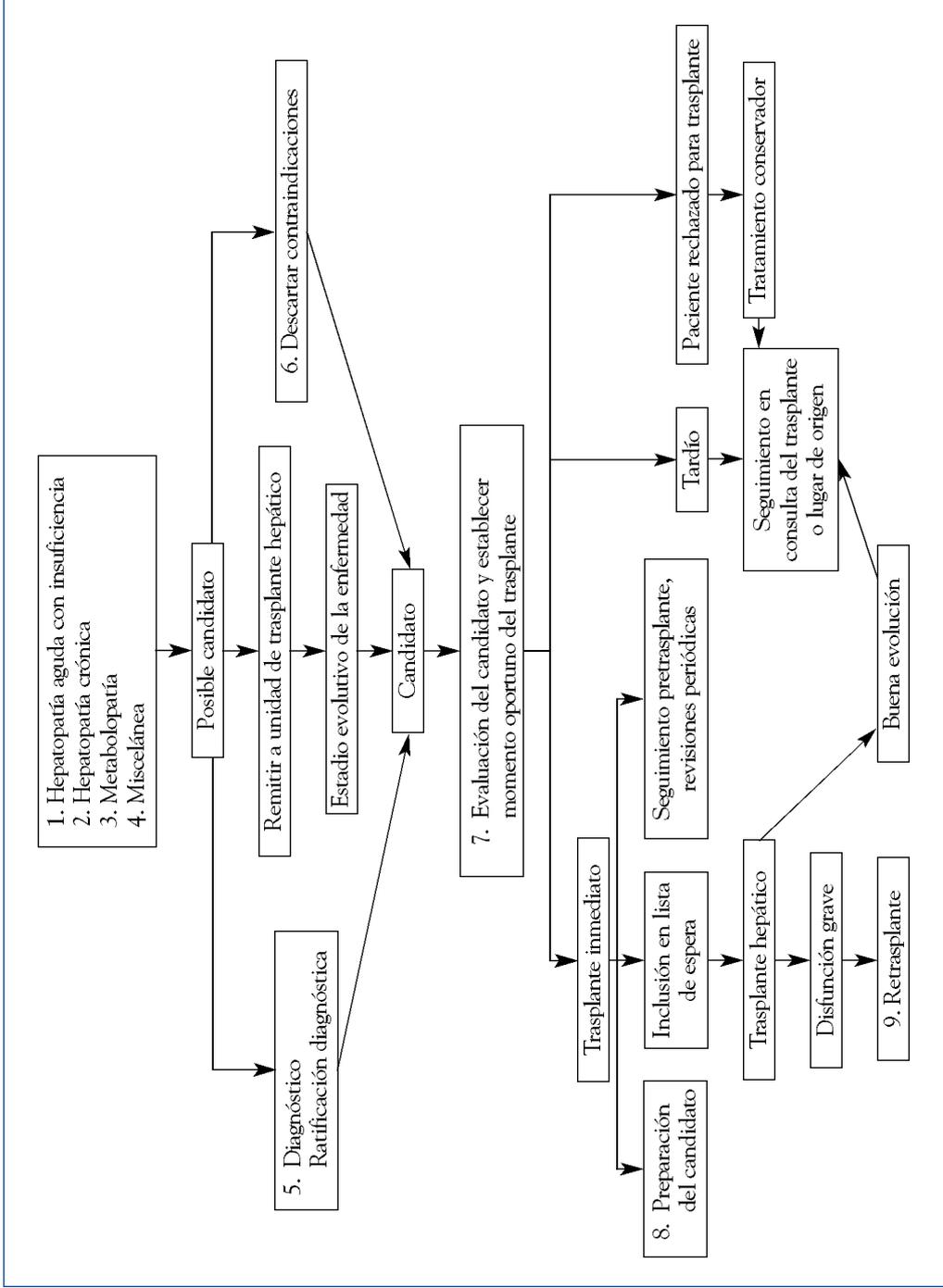


Figura 1. Indicaciones de trasplante hepático pediátrico.

