

Trasplantes

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS *pág. 103*

Puntos clave

Un 5-10% de los niños fallece en espera de trasplante. Los criterios de distribución de donantes deben contemplar principalmente la gravedad de los pacientes.

La supervivencia postrasplante es del 90% a largo plazo.

La inmunosupresión actual permite buena calidad de vida y una mínima pérdida de injertos por rechazo (2%).

Los jóvenes son la población de riesgo principal para desarrollar patologías del injerto a largo plazo, derivadas de una falta de adhesión al tratamiento.

El futuro del trasplante incluye una aplicación más extensa del trasplante de hepatocitos y un abordaje diferente de la inmunosupresión inicial para conseguir tolerancia al injerto sin precisar medicación.

Trasplante hepático

PALOMA JARA Y LORETO HIERRO

Servicio de Hepatología y Trasplante. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.
pjara.hulp@salud.madrid.org; loretohierro@hotmail.com

El trasplante hepático es un procedimiento quirúrgico que sustituye el hígado propio por otro procedente de un donante. La técnica data de 1963, pero fue a partir de 1980, coincidiendo con el descubrimiento del fármaco inmunosupresor ciclosporina, cuando pudo ser aplicado con éxito logrando la supervivencia del injerto. La evolución en las dos últimas décadas ha sido de ampliación progresiva de su aplicación en niños dentro de los países desarrollados. La supervivencia a largo plazo es superior al 80%¹⁻⁴.

Indicaciones

Los motivos principales de trasplante son la atresia biliar, las colestasis hereditarias como el síndrome de Alagille y los defectos de transportadores canaliculares FIC1 o BSEP, y las enfermedades metabólicas, principalmente la hepatopatía por deficiencia de alfa-1-antitripsina. Las enfermedades susceptibles de trasplante hepático son muy diversas⁵ (fig. 1). La última década ha sido fructífera en la identificación de los defectos o procesos que subya-

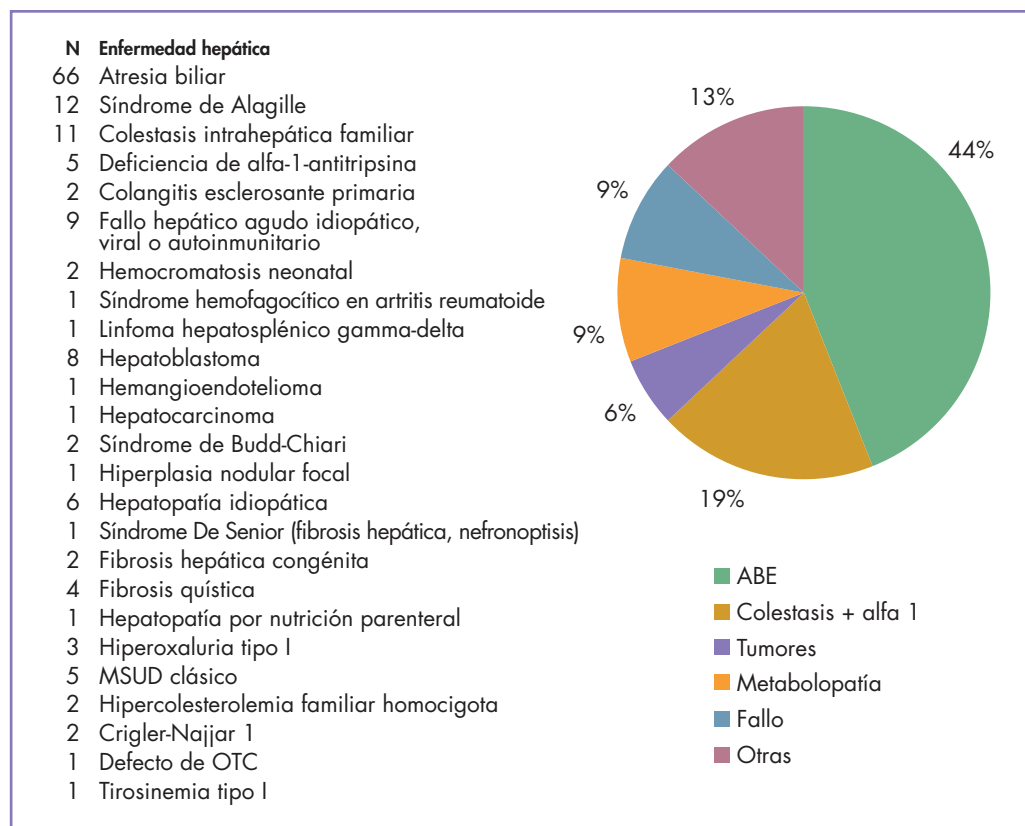


Figura 1. Indicaciones de trasplante hepático. Hospital Infantil Universitario La Paz, 1997-2005 (150 niños).

Lectura rápida



Introducción

El trasplante hepático sigue siendo la terapéutica principal en las enfermedades hepáticas del niño.

Indicaciones

Los motivos principales de trasplante son la atresia biliar, las colestasis hereditarias como el síndrome de Alagille y los defectos de transportadores canaliculares FIC1 o BSEP; y las enfermedades metabólicas, principalmente la hepatopatía por deficiencia de alfa-1-antitripsina.

Estimación objetiva de la mortalidad pretrasplante

Para disminuir la mortalidad en espera de trasplante, sin disminuir la supervivencia postrasplante, es necesario dar prioridad a los pacientes más graves. El PELD es un sistema de puntuación objetivo para evaluar el estado del candidato a trasplante.

Técnicas quirúrgicas nuevas de trasplante hepático: *split* y donante vivo

El implante de un injerto entero es la técnica que menos morbilidad ocasiona, pero las técnicas de *split* (división de un órgano para dos receptores) y donante vivo (implante en el receptor del segmento lateral izquierdo del padre o la madre) son necesarios en niños, y obtienen igual supervivencia.



cen en muchas enfermedades del hígado, pero su tratamiento ha tenido pocos avances. El trasplante hepático sigue siendo la terapéutica principal para conseguir mejor supervivencia y calidad de vida⁶.

Debido al perfil de la hepatopatía severa en niños, el 50% de los trasplantes se realiza en pacientes de edad menor de 2 años.

Estimación objetiva del riesgo de mortalidad pretrasplante

La indicación principal de trasplante es la insuficiencia hepática, la hipertensión portal complicada (hemorragia, ascitis) o la presencia de otras manifestaciones de hepatopatía como el prurito rebelde a tratamiento, el retraso del crecimiento, o un síndrome hepatopulmonar. En otros niños con defectos enzimáticos aislados el trasplante es necesario para evitar enfermedad neurológica (p. ej., en la enfermedad de Crigler Najjar, defectos del ciclo de la urea), renal (p. ej., hiperoxaluria tipo I) o cardíaca (p. ej., hipercolesterolemia familiar homocigota).

La previsión de un tiempo de espera hasta el trasplante, y el objetivo de mantener siempre la calidad de vida aceptable en el paciente, obliga a una decisión de trasplante antecediendo a signos y síntomas de enfermedad que se asocian a una previsión de supervivencia muy corta.

De forma general, se siguen criterios de distribución de donantes que consideran: la gravedad clínica, el tiempo en espera, y la proximidad geográfica entre donante y receptor⁷.

Recientemente se ha propuesto un cambio en el criterio de distribución, de manera que los pacientes con peor pronóstico sean preferentes frente a los que pueden sobrevivir más tiempo sin trasplante. Este cambio está dirigido a disminuir la mortalidad en espera y es la consecuencia de la obtención de buenos resultados de supervivencia independientes de la gravedad basal en la indicación por hepatopatía crónica.

El PELD (*pediatric end-stage liver disease*) es una fórmula que se estableció con el análisis prospectivo de 884 niños incluidos en lista de trasplante en 29 centros canadienses y americanos, buscando los datos asociados a la mortalidad pretrasplante (4,6%) y el traslado a unidad de vigilancia intensiva por estado crítico (9%)⁸. La fórmula PELD incluye 5 parámetros objetivos, reproducibles y no dependientes de complicaciones intercurrentes, que fueron significativos en el análisis multivariado. Éstos son: edad < 1 año, albúmina, INR, bilirrubina y retraso de peso o talla con score Z < -2. La

fórmula de cálculo de PELD es: $0,436 \text{ edad} (< 1 \text{ año}) - 0,687 \text{ Log albúmina} + 0,480 \text{ Log bilirrubina total} + 1,857 \text{ Log INR} + 0,667 \text{ fallo crecimiento (peso o talla } z < -2)$. Se puede el cálculo automático a través de la página web de la United Network for Organ Sharing⁹.

La puntuación mayor expresa más gravedad, la media en niños es 13, los que tienen puntuación entre 10 y 20 son de alto riesgo de fallecimiento. Otro concepto que describe severidad es el delta-PELD, que expresa el cambio de puntuación desde el momento en que el paciente entra en lista hasta que es trasplantado¹⁰. Con el sistema de distribución de donantes basado en PELD se ha comunicado un descenso en la mortalidad pretrasplante¹¹. El sistema debe ser complementado ya que hay otras indicaciones prioritarias para las que el PELD no tiene valor como en el caso de niños con tumores, para los cuales un tiempo de espera largo puede ocasionar la extensión extrahepática de la neoplasia, o en enfermedades metabólicas con riesgo de lesión cerebral. La mortalidad postrasplante no ha aumentado en los centros que utilizan PELD para la elección de los receptores¹².

Técnicas quirúrgicas nuevas de trasplante hepático: *split* y donante vivo

Cada nueva técnica quirúrgica ideada como alternativa al trasplante convencional (un injerto entero de tamaño adecuado al donante) ha tenido una primera fase de aprendizaje en la que los resultados de supervivencia del injerto y complicaciones técnicas ha sido mayor. Sin embargo, la experiencia del cirujano convierte esas técnicas alternativas en una opción con resultados finales de supervivencia superponibles a la estándar¹³. No obstante, el implante de un injerto entero sigue siendo la técnica que menos morbilidad ocasiona.

El trasplante *split* consiste en la división de un órgano para dos receptores¹⁴. La división tiene en cuenta la anatomía hepática (8 segmentos con vascularización y drenaje biliar individual). La práctica data de 1989, pero su extensión es reciente. Permite aumentar el número de trasplantes a los niños, que son los destinatarios del segmento lateral del lóbulo izquierdo de donantes adultos.

Un 15% de los donantes adultos son adecuados para *split* utilizando los siguientes criterios: edad < 65 años (ideal 14-50), hemodinámica estable, < 5 días en la unidad de Cuidados Intensivos, sin sepsis, con valores de transaminasas superiores al 5 veces al valor normal. En la

Lectura rápida



Complicaciones postrasplante

Los problemas del injerto severos ocurren en el postoperatorio inmediato. Originan la pérdida del injerto en el 10-15% de los niños y hacen necesaria la realización de retrasplante.

Las causas más frecuentes de alteración funcional del injerto son el rechazo y las complicaciones biliares.

Las técnicas de radiología intervencionista han tomado gran importancia, desplazando a la cirugía, en el tratamiento de las complicaciones del injerto a medio y largo plazo.

La mayoría de los niños presenta algún proceso infeccioso en el postoperatorio inmediato, debido al alto riesgo de la operación de trasplante, canalizaciones e inmunosupresión.

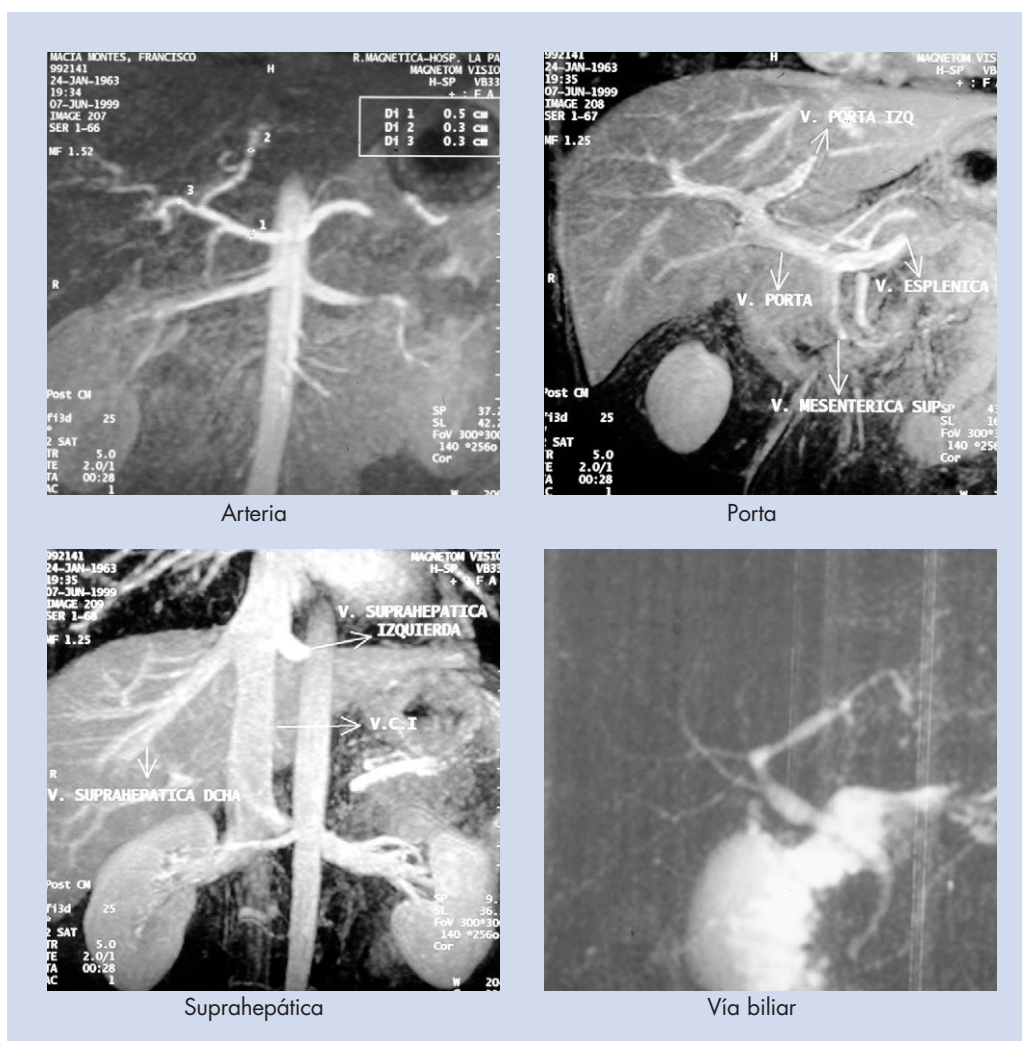


Figura 2. Estudio de un posible donante vivo. Detalle de las ramificaciones vasculares y biliares.

experiencia de Bérghamo (Italia) entre 1997 y 2003 una buena coordinación de área (Nord Italia Transplant) permitió realizar 295 procedimientos *split* con donante adulto con implante de 289 injertos derechos y 291 izquierdos. El empleo de donantes pediátricos para *split* ha obtenido supervivencia en el 88% de los pacientes de una casuística multicéntrica, y permite a su vez el acceso de los adultos a donantes pediátricos si ningún niño tiene las características adecuadas para aprovechar uno de los injertos¹⁵. Un programa bien coordinado de trasplante *split* puede hacer innecesario recurrir a injertos de donante vivo¹⁶. El trasplante de donante vivo (TDV) consiste en el implante en el receptor del segmento lateral izquierdo del padre o la madre. De forma infrecuente, en niños mayores, se emplea el lóbulo derecho del familiar¹⁷. En el trasplante de donante vivo hay consideraciones importantes relativas al donante: la información, evaluación psicológica, exclusión de enfermedades y estados de riesgo (p. ej., hipercoagulabilidad) y evaluación detallada de la anatomía antes de realizarlo (fig. 2). La morbilidad importante para el

donante ocurre en 5-10% (fistula biliar, hematomas, infección). La supervivencia de los niños es de 90%, los resultados son mejores porque no suele ser aplicado en fallo hepático agudo. El TDV aumenta el acceso a trasplante y permite elegir el momento idóneo para su realización, pero tiene unas connotaciones añadidas que tienen que valorarse cuidadosamente para evitar comprometer la salud de los donantes y problemas psicológicos tanto en los que son donantes como en los que declinan serlo. La problemática ética es inferior a la ocasionada por el TDV entre adultos, por ser menores los riesgos de la segmentectomía izquierda, y por la ligazón afectiva más intensa con el receptor. El coste del TDV es superior al de trasplante de cadáver¹⁸.

Complicaciones postrasplante

Los problemas del injerto graves ocurren en el postoperatorio inmediato. Originan la pérdida del injerto al 10-15% de los niños y hacen necesaria la realización de retrasplante. Las causas

Lectura rápida



Resultados postrasplante

La mortalidad postrasplante (10%) ocurre principalmente en el postoperatorio inmediato. Los niños supervivientes al año del trasplante tienen un bajo riesgo de mortalidad en los 10 años siguientes (< 10%).

En la época actual la probabilidad de supervivencia a largo plazo (más de 5 años) es del 90%.



son trombosis de la arteria hepática (5-15%), malfuncionamiento primario por daño en el donante o en la preservación del órgano (2-5%) y rechazo refractario a tratamiento (2%)¹⁻⁴.

Las causas más frecuentes de alteración funcional del injerto son el rechazo (incidencia 40%) y las complicaciones biliares (15-30%). El rechazo incide en el primer mes postrasplante de forma preferente, la mayoría de los casos restablecen la normalidad funcional en pocos días con dosis elevadas de prednisolona^{19,20}. Las complicaciones biliares predominan en el seguimiento a medio y largo plazo consisten en estenosis de la anastomosis quirúrgica o estenosis de conductos intrahepáticos de origen isquémico que originan colangitis y litiasis. Las técnicas de radiología intervencionista permiten la dilatación con balón de los puntos estenóticos, con abordaje transhepático debido a que en los niños la técnica quirúrgica de reconstrucción biliar es mayoritariamente una hepato-yeyunostomía. Otros problemas menos frecuentes son las estenosis vasculares, en las anastomosis de cava, suprahepática o porta. Los procedimientos de angioplastia percutánea permiten la resolución (fig. 3)^{21,22}. En conjunto, las técnicas de radiología intervencionista han tomado gran importancia, desplazando a la cirugía, en el tratamiento de las complicaciones del injerto a medio y largo plazo.

Se ha reconocido una entidad de disfunción del injerto conocida como “hepatitis autoinmune *de novo*”. Histológica y serológicamente semeja la hepatitis autoinmunitaria y responde al tratamiento convencional de éstas: esteroides y azatioprina^{23,24}.

La mayoría de los niños presenta algún proceso infeccioso en el postoperatorio inmediato debido al alto riesgo de la operación de trasplante, canalizaciones e inmunosupresión^{13,25}. Las pautas de profilaxis son heterogéneas entre centros. Determinadas actitudes, como la prevención de infección fúngica con anfotericina liposomal en pacientes con factores de riesgo o la duración de profilaxis antiviral con ganciclovir para evitar síntomas de infección por citomegalovirus o virus de Epstein-Barr en el postoperatorio precoz, difieren entre hospitales según consideraciones de coste-beneficio.

Resultados del trasplante hepático

La mortalidad postrasplante ocurre principalmente en el postoperatorio inmediato. Los niños supervivientes al año del trasplante tienen un bajo riesgo de mortalidad en los 10 años siguientes (< 10%). El seguimiento largo, superior a 15 años, de los primeros trasplantados sugiere que la viabilidad del injerto es aparen-

temente indefinida. Una valoración histológica en los pacientes con larga supervivencia revela sin embargo lesiones de fibrosis o compatibles con rechazo crónico, en contraste con normalidad en la función del injerto^{1,26} y buena calidad de vida en su apreciación subjetiva²⁷.

En la época actual la probabilidad de supervivencia a largo plazo (más de 5 años) es del 90% (fig. 4). La supervivencia es similar en niños pequeños (< 2 años) y en los diversos tipos de injerto (entero, reducido, *split*, donante vivo). Los pacientes trasplantados por fallo hepático agudo tienen más riesgo de mortalidad que los trasplantados por hepatopatía crónica^{28,29}. El trasplante en niños muy pequeños (< 3 meses) sigue siendo problemático.

Inmunosupresión

Un aspecto en investigación es la búsqueda de pautas de inmunosupresión inicial que permitan, al contrario que con la inmunosupresión actual, inducir tolerancia (mantenimiento funcional del injerto sin inmunosupresión) en un periodo posterior. Descender muy gradualmente la inmunosupresión hasta retirarla por completo es una práctica muy poco frecuente, con disfunción del injerto en más del 80%³⁰.

La mejor inmunosupresión actual es la combinación de un anticalcineurínico con un esteroide. Sin embargo, otras opciones están siendo investigadas en ciertos grupos de niños o de forma general en el postoperatorio inmediato y en el postoperatorio tardío.

Anticalcineurínicos

Los fármacos ciclosporina (1978), ciclosporina microemulsión (1995) y tacrolimus (1989) son la base de la inmunosupresión postrasplante. Estos fármacos actúan en el estadio inicial tras la señalización del receptor de células T mediante la formación de un complejo con sus proteínas citoplásmicas receptoras (ciclofilina para ciclosporina y FKBP para tacrolimus). El complejo se une competitivamente e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. Ello impide la defosforilación del “factor nuclear de la célula T activada”. Ese factor requiere ser defosforilado para entrar en el núcleo y activar la transcripción de los genes de interleucinas (IL) (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5) e interferón³¹.

El mecanismo de acción igual es diferente en potencia; *in vivo* el tacrolimus tiene 10 veces más potencia en la inhibición de las respuestas de linfocitos T comparado con la ciclosporina. Los efectos adversos son cualitativamente semejantes, a excepción de la hiperplasia gingival y la hipertricosis (asociada a ciclosporina) y la predisposición a alergia alimentaria múltiple (asociada a tacrolimus).

Lectura rápida



Inmunosupresión

La mejor inmunosupresión actual es la combinación de un anticalcineurínico con un esteroide. El tacrolimus previene el rechazo severo más eficazmente que la ciclosporina. Otros fármacos (MMF, anti- R-IL2) se emplean en pacientes con circunstancias especiales (nefropatía, efectos adversos de anticalcineurínicos).

La disfunción del injerto a largo plazo se debe a estenosis biliar, rechazo, estenosis vascular y a afecciones idiopáticas. Los adolescentes tienen un riesgo alto de rechazo relacionado con incumplimiento terapéutico. La supervivencia larga plantea el traslado del cuidado del paciente inicialmente pediátrico a especialistas de adultos. Las actitudes y los objetivos del manejo médico difieren notablemente en las unidades de trasplante de adultos, y es deseable planear esa transición.

El trasplante de hepatocitos está emergiendo desde el área experimental a la práctica clínica. El objetivo es el tratamiento de errores innatos del metabolismo con células que aportan la actividad deficiente en el hígado.

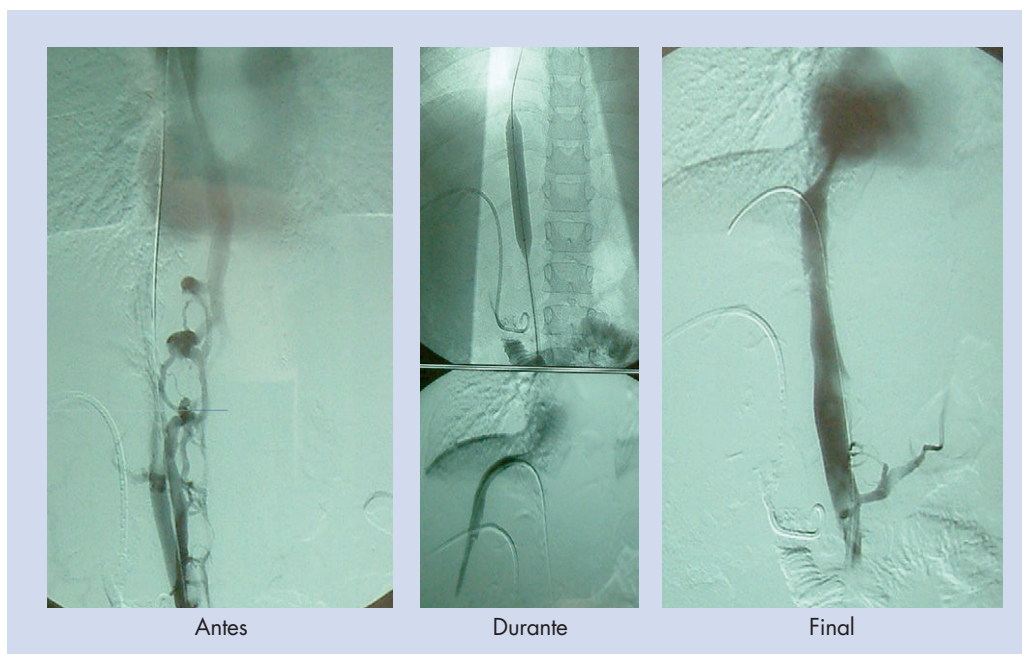
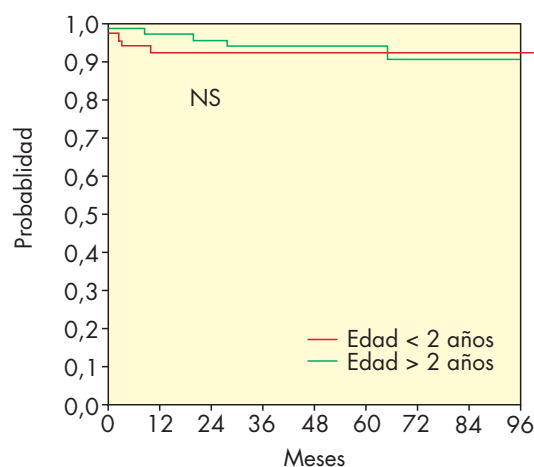


Figura 3. Angioplastia percutánea: tratamiento de una estenosis de cava causante de síndrome de Budd-Chiari en un niño trasplantado.

La introducción de tacrolimus obtuvo un marcado descenso del problema de pérdida de injerto por rechazo. Un estudio aleatorizado en niños ha demostrado que la inmunosupresión primaria con tacrolimus comparado con ciclosporina en microemulsión se asocia a la misma probabilidad de supervivencia del paciente y del injerto, pero los niños que reciben tacrolimus tienen una probabilidad menor de rechazo agudo (el 44,5 frente al 59,8%) y de rechazo corticorresistente (el 6 frente al 29,6%) en el período estudiado (primeros 12 meses postrasplante)²⁰. La inmunosupresión primaria con ciclosporina-ME tiene un bajo riesgo de pérdida del injerto por rechazo, si se realiza su sustitución precoz por tacrolimus en caso de rechazo refractario al esteroide. En los niños incluidos en la base de datos SPLIT (EE.UU. y Canadá) la conversión de ciclosporina a tacrolimus fue necesaria en el 22% para tratar el rechazo. Los efectos cosméticos de la ciclosporina fueron determinantes en las decisiones de cambio a inmunosupresión primaria con tacrolimus en muchos programas de trasplante^{6,32}. Por otra parte, la aparición de alergia a alimentos en niños pequeños que reciben tacrolimus afecta al 35% y es el principal motivo para su sustitución por ciclosporina³³.



Probabilidad de supervivencia	Edad < 2 años n = 71	Edad > 2 años n = 79	Todos n = 150
12 meses	92,6%	97,3%	95,1%
12 meses	92,6%	97,3%	95,1%

Figura 4. Supervivencia del paciente según edad. Hospital Infantil Universitario La Paz, 1997-2005 (150 niños).

La nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos es evidente, aunque rara vez ocasiona insuficiencia renal severa. La alteración del filtrado glomerular se mantiene estable a lo largo de los años³⁴.

Corticoides

Respecto al empleo de esteroides se han mantenido los protocolos de uso indefinido a dosis baja y administrados en días alternos, junto a protocolos de retirada lenta en el paciente a largo plazo, de retirada rápida en el postope-

Bibliografía recomendada

Baliga P, Alvarez S, Lindblad A, Zeng L; Studies of Pediatric Liver Transplantation Research Group. Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience. *Liver Transpl.* 2004;10:1364-71.

El fallo hepático agudo motivó el 12,9% de los trasplantes hepáticos en EE.UU.-Canadá entre 1995 y 2002. De los 141 niños con fallo hepático fulminante, en el 89% la etiología del fallo era desconocida. La mortalidad pretrasplante fue mayor, y la supervivencia postrasplante fue significativamente menor a la de los niños trasplantados por otros motivos (a los 6 meses: el 74,5 frente al 88,9%). Los factores de riesgo para mortalidad fueron la edad menor de 1 año, presencia de encefalopatía hepática grado 4 (coma profundo) y necesidad de diálisis.

Hadzic N, Srinivasan R, Rela M, Ma Y, Heaton N, Vergani D, et al. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation in children; a single centre experience. *Hepatology.* 2003;38:202A.

En una serie de 377 niños trasplantados por motivos diferentes de una enfermedad autoinmunitaria, fueron detectados autoanticuerpos antinucleares (ANA) antimúsculo liso (AML), anti liver-kidney (LKM), antimitocondriales (AMA), anticélula parietal gástrica, y/o anticitoplasma de neutrófilo (pANCA) en el 41,6%. De ellos, un 12% desarrolló hepatitis autoinmunitaria en el injerto. La incidencia de hepatitis autoinmunitaria en el grupo global de niños trasplantados fue de 5,3%.

ratorio inmediato (desde el 1-3 mes)³⁵, y recientemente, su evitación completa en todo el proceso de trasplante.

El riesgo-beneficio de la retirada del esteroide es difícil de cuantificar. Muchos pacientes (el 80% en tratamiento con ciclosporina, el 90% con tacrolimus) toleran la retirada a corto o a largo plazo; sin embargo, los pacientes que sufren rechazo en ese proceso pueden tener un daño permanente del injerto, ya que la histología del rechazo de aparición tardía no es tan nítida y la reversibilidad de la disfunción es menor a la del rechazo que incide en el período postrasplante inmediato. Además, se ha reportado que pacientes en monoterapia con ciclosporina evaluados histológicamente tras 5 años de trasplante, solamente el 22% mostraba normalidad, hubo un 47% con signos de hepatitis crónica y un 23% con fibrosis o cirrosis. El tratamiento con esteroide hizo regresar los signos de hepatitis²⁶.

Mofetilmicofenolato (MMF)

Es un inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa, lo que interfiere en la síntesis del nucleótido guanina y secundariamente disminuye la síntesis de purinas, con efecto relativamente selectivo sobre la proliferación de linfocitos.

El MMF se emplea comúnmente como rescate del rechazo refractario. También se utiliza para el descenso de dosis/nivel del anticalcineurínico para atenuar el efecto nefrotóxico de éste³⁶. A largo plazo, en pacientes seleccionados con daño renal severo se ha comprobado que puede permitir la retirada completa de anticalcineurínico.

Anticuerpos antirreceptor de interleucina-2 (basiliximab, daclizumab)

Son anticuerpos bloqueadores contra las cadenas alfa del receptor de IL-2 en los linfocitos. Carecen de toxicidad y son empleados en los primeros días postrasplante (días 1 y 4) en protocolos de uso de anticalcineurínicos en nivel bajo en pacientes con insuficiencia renal, en pautas ahorradoras de esteroide, o de evitación completa de esteroides (en este último caso asociados a tacrolimus)³⁷.

Incumplimiento terapéutico

La pérdida del injerto o un compromiso severo a largo plazo son eventos raros en un paciente con trasplante hepático. Con frecuencia subyace el incumplimiento de la medicación inmunosupresora. Esta práctica es detectada en la mayoría de los casos cuando ya existe

disfunción del injerto; la incidencia estimada es del 7% pero el incumplimiento probablemente ocurre con más frecuencia. Los pacientes son generalmente adolescentes o jóvenes que asumen la responsabilidad de tomar la medicación tras años de responsabilidad de los padres, lo que sucede a partir de la edad de 12 años. Para evitarlo y/o detectarlo se recomiendan revisiones frecuentes, y como dato objetivo más útil el análisis de las variaciones de las concentraciones del anticalcineurínico en sangre³⁸⁻⁴⁰. Es más común el olvido de la dosis que un incumplimiento deliberado; sin embargo, es deseable que en el paciente adolescente se contemplen modificaciones de la inmunosupresión que faciliten su aceptación interfiriendo lo menos posible en su aspecto físico²⁶.

Transferencia del paciente a unidades de adultos

El trasplante hepático se realiza generalmente en niños muy pequeños. Tras 15 años de práctica de trasplante en niños actualmente se ha llegado al momento de tener una gran población de pacientes adolescentes-adultos jóvenes cuyo seguimiento debe transferirse a unidades de adultos. La transferencia es difícil desde el punto de vista del pediatra, de los padres y del paciente. La atención del paciente como un individuo adulto es beneficiosa. Por otra parte, las actitudes y los objetivos del manejo médico difieren notablemente en las unidades de trasplante de adultos, y sería deseable planear esa transición con esos especialistas. Las hepatopatías que motivan el trasplante en los adultos son profundamente distintas (hepatitis C mayoritariamente). La edad adulta condiciona pautas generales de inmunosupresión diferentes dirigidas a atenuar la nefrotoxicidad, los efectos cardiovasculares y óseos de los fármacos, etc.

Trasplante de hepatocitos

Este tipo de trasplante está emergiendo desde el área experimental a la práctica clínica. El objetivo es el tratamiento de errores innatos del metabolismo con células que aportan la actividad deficiente en el hígado, y también el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda⁴¹. Consiste en la implantación de hepatocitos humanos en el hígado enfermo, inyectándolos a través de la vena porta. Los hepatocitos infundidos proceden de hígados de donantes cadáver no empleados



en su totalidad en un implante convencional, o de donantes subóptimos para trasplante ortotópico. Hay un proceso de perfusión con soluciones que disgregan las uniones intercelulares, seguido de una digestión con colagenasa. La suspensión de hepatocitos es comprobada en su viabilidad y esterilidad. Puede ser empleada inmediatamente, o conservada congelada durante períodos prolongados. Se han comunicado múltiples experiencias en niños afectados de enfermedad de Crigler-Najjar, deficiencia de ornitinttranscarbaminasa, colestasis familiar y fallo hepático agudo. En la mayoría de los casos hubo beneficio transitorio pero finalmente requirieron un trasplante convencional⁴¹⁻⁴³. Aún debe perfeccionarse la técnica, pues la capacidad de los hepatocitos para injertarse, sobrevivir y proliferar en el hígado dañado es limitada.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■ Ensayo clínico controlado

- Fouquet V, Alves A, Branchereau S, Grabar S, Debray D, Jacquemin E, et al. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl*. 2005;11:152-60.
- Reding R, Bourdeaux C, Gras J, Evrard V, Buts JP, Carlier M, et al. The pediatric liver transplantation program at the Université catholique de Louvain. *Acta Gastroenterol Belg*. 2004;67:176-8.
- Kim JS, Groteluschen R, Mueller T, Ganschow R, Bicak T, Wilms C, et al. Pediatric transplantation: the Hamburg experience. *Transplantation*. 2005;79:1206-9.
- Migliazza L, Lopez Santamaria M, Murcia J, Gamez M, Clavijo J, Camarena C, et al. Long-term survival expectancy after liver transplantation in children [discussion 7-8]. *J Pediatr Surg*. 2000;35:5-7.
- Sokal EM, Cleghorn G, Goulet O, Reverbel da Silveira T, McDiarmid S, Whittington P. Liver and intestinal transplantation in children: working group report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:S159-S72.
- McDiarmid S, Anand R, Lindblad AS and the principal investigators and institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Studies of Pediatric Liver Transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transplantation*. 2004;8:284-94.
- Organización Nacional de Trasplantes: <http://www.ont.es>.
- McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS and the principal investigators and institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation*. 2002;74:173-81.
- United Network for Organ Sharing. <http://www.unos.org/resources/meldPeldcalculator.asp>
- Shneider BL, Neimark E, Frankenberg T, Arnott L, Suchy FJ, Emre S. Critical analysis of the pediatric end-stage liver disease scoring system: A single center experience. *Liver Transpl*. 2005;11:788-95.
- McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM, Harper AM. Selection of pediatric candidates under the PELD system. *Liver Transpl*. 2004;10 Suppl 2:S23-30.
- Bourdeaux C, Tri TT, Gras J, Sokal E, Otte JB, de Ville de Goyet J, et al. PELD score and posttransplant outcome in pediatric liver transplantation: a retrospective study of 100 recipients. *Transplantation*. 2005;79:1273-6.
- Vilca-Melendez H, Heaton ND. Paediatric liver transplantation: the surgical view. *Postgrad Med J*. 2004;80:571-6.
- Kim KS, Broering DC, Tustas RY, Fischer L, Ganschow R, Burdelski M, et al. Split liver transplantation: past, present and future. *Pediatr Transplantation*. 2004;8:644-8.
- Cescon M, Spada M, Colledan M, Andorno E, Valente U, Rossi G, et al. Split-Liver transplantation with pediatric donors: A Multicenter Experience. *Transplantation*. 2005;79:1148-53.
- Gridelli B, Spada M, Petz W, Bertani A, Lucianetti A, Colledan M, et al. Split-liver transplantation eliminates the need for living-donor liver transplantation in children with end-stage cholestatic liver disease. *Transplantation*. 2003;75:1197.
- Broering DC, Sterneck M, Rogiers X. Living donor liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2003;38:S119-S35.
- Cole CR, Bucuvalas JC, Hornung R, Ryckman FC, Alonso MP, Balistreri WF, et al. Outcome after pediatric liver transplantation impact of living donor transplantation on cost. *J Pediatr*. 2004;144:729-35.
- Martin SR, Atkison P, Anand R, Lindblad AS and The SPLIT Research Group. Studies of pediatric liver transplantation 2002: Patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada. *Pediatr Transplantation*. 2004;8:273-83.
- Kelly D, Jara P, Rodeck B, Lykavieris P, Burdelski M, Becker M, et al. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. *Lancet*. 2004;364:1054-61.
- Shibata T, Itoh K, Kubo T, Maetani Y, Shibata T, Togashi K, et al. Percutaneous transhepatic balloon dilation of portal venous stenosis in patients with living donor liver transplantation. *Radiology*. 2005;235:1078-83.
- Hierro L, Diaz MC, Frauca E, De la Vega A, Camarena C, Muñoz-Bartolo G, et al. Budd-Chiari syndrome after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39 Suppl 1:S97.
- Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2004;40:3-7.
- Hadzic N, Srinivasan R, Rela M, Ma Y, Heaton N, Vergani D, et al. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation in children: a single centre experience. *Hepatology*. 2003;38:202A.
- Verma A, Wade JJ, Cheeseman P, Samaroo B, Rela M, Heaton ND, et al. Risk factors for fungal infection in paediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplantation*. 2005;9:220-5.
- Kelly DA. Optimal immunosuppression in teenagers. *Pediatr Transplantation*. 2002;6:480-7.
- Avitzur Y, De Luca E, Cantos M, Jimenez-Rivera C, Jones N, Fecteau A, et al. Health status ten years after pediatric liver transplantation—looking beyond the graft. *Transplantation*. 2004;78:566-73.
- Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G. Approaches to acute liver failure in children. *Pediatr Transplant*. 2004;8:584-8.
- Baliga P, Alvarez S, Lindblad A, Zeng L; Studies of Pediatric Liver Transplantation Research Group. Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience. *Liver Transpl*. 2004;10:1364-71.
- Mazariegos GV. Withdrawal of immunosuppression in liver transplantation: Lessons learned from PTLTD. *Pediatr Transplantation*. 2004;8:210-3.
- Vilatoba M, Contreras JL, Eckhoff DE. New immunosuppressive strategies in liver transplantation: balancing efficacy and toxicity. *Curr Opin Organ Transplant*. 2003;8: 139-45.
- Taylor RM, Cheeseman P, Rela M, Heaton N, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Use of Calcineurin Inhibitors in Pediatric Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*. 2002;34:1974-5.
- Lykavieris P, Frauger E, Habes D, Bernard O, Debray D. Angioedema in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation*. 2003;75:152-5.
- Arora-Gupta N, Davies P, McKiernan P, Kelly DA. The effect of long-term calcineurin inhibitor therapy on renal function in children after liver transplantation. *Pediatr Transplantation*. 2004;8:145-50.
- Toyoki Y, Hakamada K, Narumi S, Totsuka E, Nara M, Ono H, et al. Primary immunosuppression regimen of rapid steroid withdrawal after living related liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2004;36: 2279-81.
- Evans HM, McKiernan PJ, Kelly DA. Mycophenolate mofetil for renal dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2005;79:1575-80.
- Krieger NR, Emre S. Novel immunosuppressants. *Pediatr Transplantation*. 2004;8:594-9.
- Shemesh E. Non-adherence to medications following pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2004;8:600-5.
- Falkenstein K, Flynn L, Kirkpatrick B, Casa-Melley A, Dunn S. Non-compliance in children post-liver transplant. Who are the culprits? *Pediatr Transplant*. 2004;8:233-6.
- Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK, Arnott L, Gondolesi GE, Krieger NR, et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics*. 2004;113: 825-32.
- Najimi M, Sokal E. Update on Liver Cell Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:311-9.
- Stephenn X, Najimi M, Smets F, Reding R, de Goyet Jde V, Sokal EM. Liver cell transplantation controls ornithine transcarbamylase deficient patient while awaiting liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:2058-61.
- Dhawan A, Mitry RR, Hughes RD, Lehec S, Terry C, Bansal S, et al. Hepatocyte transplantation for inherited factor VII deficiency. *Transplantation*. 2004;78:1812-4.

Bibliografía recomendada

Verma A, Wade JJ, Cheeseman P, Samaroo B, Rela M, Heaton ND, et al. Risk factors for fungal infection in paediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplantation*. 2005;9:220-5.

Seguimiento de 1 año de 79 niños trasplantados en el período 1997-1998 en H. King's College (Londres) que recibieron profilaxis con nistatina oral durante los primeros 3 meses postrasplante, dirigido a conocer la incidencia de colonización e infección fúngica. El 35% tenía colonización pretrasplante y el 45%, postrasplante. Un 23% de los niños tuvieron infección fúngica invasiva y un 11% adicional cultivos positivos en múltiples localizaciones. Los factores asociados a infección fúngica fueron: colonización previa al trasplante, infección bacteriana postrasplante (a su vez relacionada con cirugía prolongada y hemorragia), infección por virus de Epstein-Barr y empleo de tacrolimus como inmunosupresor. Comentan la consideración de profilaxis o tratamiento preventivo con anfotericina liposomal, como mejor opción, en niños con factores de riesgo.