

Trasplantes

TRASPLANTE PULMONAR *pág.* 265

Puntos clave

- La primera línea de tratamiento del fallo intestinal es la nutrición parenteral domiciliaria.
- El trasplante intestinal está indicado en los enfermos con una mala evolución previsible con nutrición parenteral, y se aconseja no esperar al desarrollo de complicaciones en este grupo de pacientes.
- La referencia precoz de los pacientes con un fallo intestinal a centros de trasplante es el factor que más influye en la mejoría de los resultados.
- Las complicaciones más frecuentes del trasplante intestinal son de naturaleza inmunológica –principalmente rechazo– e infecciosas.
- El tacrolimus es el fármaco inmunosupresor de base en el trasplante intestinal.
- Los programas de trasplante intestinal están evolucionando hacia la creación de unidades de rehabilitación intestinal, que integran todas las modalidades de tratamiento del fallo intestinal.

Trasplante intestinal

MANUEL LÓPEZ-SANTAMARÍA Y FRANCISCO HERNÁNDEZ

Departamento de Cirugía Pediátrica. Unidad de Trasplantes Digestivos. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. mlopez.hulp@salud.madrid.org; fhernandez.hulp@salud.madrid.org

La evolución del trasplante intestinal (TI) no ha sido paralela a la de otros trasplantes de órganos, y aún en la década de los ochenta se consideraba el intestino un órgano “prohibido” para el trasplante. La carga antigénica del intestino, y la colonización fisiológica de su luz por gérmenes, invariablemente producían rechazo o sepsis. El tacrolimus, aparecido en 1989, mejoró el control del rechazo, y el TI comenzó a emerger como una opción terapéutica viable. No obstante, la complejidad del cuidado que requerían los pacientes trasplantados, junto a la necesidad de mantener una inmunosupresión basal elevada, frenaron una mayor divulgación del procedimiento.

En los últimos 15 años, sucesivos refinamientos de las técnicas quirúrgicas, una mejor selección de los receptores, los progresos en el conocimiento y el tratamiento de las complicaciones, la estandarización de los grados de rechazo, y una mejor comprensión de ciertos aspectos de la inmunología del trasplante han permitido que el TI se considere como una opción terapéutica aceptada en el tratamiento del fallo intestinal permanente.

Fallo intestinal

Concepto

El fallo intestinal (FI) puede definirse como la reducción de la masa intestinal funcional por debajo del mínimo necesario para mantener las necesidades fisiológicas de absorción de fluidos y nutrientes. Sus consecuencias son la deshidratación, los trastornos hidroelectrolíticos, la desnutrición progresiva, y el retraso en el crecimiento y el desarrollo de los niños. El tratamiento de base del FI es el soporte nutricional, con nutrición parenteral (NP)^{1,2}.

Causas

Síndrome de intestino corto

El síndrome de intestino corto (SIC) se define como el espectro malabsortivo resultante tras la resección extensa del intestino delgado que obliga al uso de NP. Además de la longitud de intestino residual, influyen en el desarrollo de SIC la ausencia de válvula ileocecal, el tipo de intestino residual (íleon o yeyuno) y la edad (más favorable en niños menores de 1 año)³. Las causas más frecuentes en el período neonatal son: vólvulo por malrotación, atresia intestinal, gastrosquisis y enterocolitis necrosante; en los niños mayores las causas más frecuentes son las siguientes: vólvulo de intestino medio, traumatismos de la arteria mesentérica superior, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn) y tumores abdominales que infiltran el mesenterio (tumor desmoide). En el adulto los accidentes vasculares por ateromatosis son frecuentes; en el niño son inhabituales y se relacionan con estados de hipercoagulabilidad (déficit de proteína C, proteína S, etc.).

Trastornos motores

Enfermedad de Hirschsprung extensa. Cursa con la afección de gran parte del intestino delgado. Cuando la longitud del intestino normalmente innervado es inferior a 50 cm, hay una gran probabilidad de desarrollar FI permanente, que es de una especial gravedad, pues estos pacientes se comportan como enfermos con SIC sin colon.

Seudoobstrucción idiopática crónica intestinal. Denominación que incluye un conjunto de cuadros muy heterogéneos en cuanto a clínica, características histopatológicas, gravedad del

Lectura rápida



Introducción

El trasplante intestinal ya no es un procedimiento "heroico" para casos extremos, y se ha convertido en el tratamiento de elección para enfermos con fallo intestinal irreversible, en los que es previsible una mala evolución con nutrición parenteral (daño hepático irreversible, pérdida de accesos venosos profundos, sepsis relacionadas con catéteres...). A ello ha contribuido la mejoría significativa de los resultados, con una supervivencia de los enfermos al año del 80%, y una gran proporción de pacientes trasplantados con éxito que consiguen una autonomía digestiva completa y pueden desempeñar actividades acordes con su edad.

trastorno motor y pronóstico. Puede ser primaria o secundaria. Algunos casos comienzan en el período neonatal, como el síndrome de Berdon (microcolon, megavejiga, hipoperistalsis). Un 25-40% de los casos desarrollan FI, habitualmente con mala calidad de vida, por dolor abdominal, que puede ser invalidante, y por los frecuentes ingresos hospitalarios que sufren, como consecuencia de problemas intestinales y manifestaciones extraintestinales asociadas. Son factores de mal pronóstico la presencia de malrotación, intestino corto, afección de la vía urinaria, presentación antes del año de vida y miopatía demostrada en la histología.

Diarreas intratables de la infancia

Término que engloba un conjunto de enfermedades, como los trastornos congénitos del epitelio intestinal (atrofia microvellositaria, inclusión a microvellosidades, displasia microvellositaria), enteropatías autoinmunes, etc., caracterizadas por la presencia de diarrea persistente que requiere habitualmente un soporte nutricional en forma de NP.

Técnicas quirúrgicas

Hay tres modalidades clínicas de TI: trasplante de intestino aislado, trasplante combinado de hígado-intestino y trasplante multivisceral (injerto de 3 o más vísceras intraabdominales) (fig. 1). Actualmente, se utiliza mucho la mo-

dalidad "en bloque" de trasplante hepatointestinal, que incluye el duodeno y la cabeza de páncreas del donante. Desde entonces, el término "multivisceral" se usa para casos que incluyen el estómago o parte del injerto⁴.

Aproximadamente, un 60% de los niños que reciben un TI requiere la inclusión del hígado con el injerto, proporción que es 3 veces inferior en los adultos.

Una limitación importante es la escasez de donantes adecuados para niños de corta edad, que sufren prolongados períodos de estancia en lista de espera, con una elevada mortalidad pre-trasplante^{5,6}, habitualmente por enfermedad hepática terminal. Son varias las estrategias diseñadas para salir de este círculo vicioso:

- Reducción hepática en el trasplante hepatointestinal. Similar a la utilizada en el trasplante hepático. Permite utilizar donantes de un peso 4 veces superior al del receptor. Se puede acompañar de resección de intestino medio tras la revascularización.

- Trasplante secuencial de hígado e intestino, asincrónico o sincrónico. En el primero se trasplanta el hígado, y semanas después, el intestino, una vez normalizada la función hepática y mejorada la desnutrición secundaria a la hepatopatía. En la segunda modalidad, ambos órganos son trasplantados simultáneamente, aunque por separado. El trasplante secuencial permite utilizar donantes con una notoria desproporción de peso, y en caso de rechazo, es posible la resección del injerto intestinal conservando el hepático. Esta técnica abre además la posibilidad al trasplante hepatointestinal de donante vivo.

- Trasplante de intestino aislado con injerto procedente de donante vivo. Su objetivo es expandir el número de donantes disponibles, y evitar la progresión de la hepatopatía de los niños en lista de espera para TI. El injerto consiste en un segmento de 1-1,5 m de íleon, y el donante debe conservar al menos un 60% de su longitud total de intestino, incluidos 20 cm de íleon terminal. Hay documentados 41 casos de TI con injerto de donante vivo, con resultados similares a los de donante cadáver⁷.

- Uso extendido del trasplante multivisceral. Propuesto como alternativa al trasplante hepatointestinal para niños de muy bajo peso. Entre sus ventajas, cabe citar las siguientes: proporciona una mayor cavidad para el injerto, es más fisiológico al mantener en continuidad el tracto gastrointestinal, evita conservar órganos potencialmente disfuncionales (estómago, bazo, páncreas nativos) y permite un mejor control de la hemorragia en casos de hipertensión portal avanzada⁸.

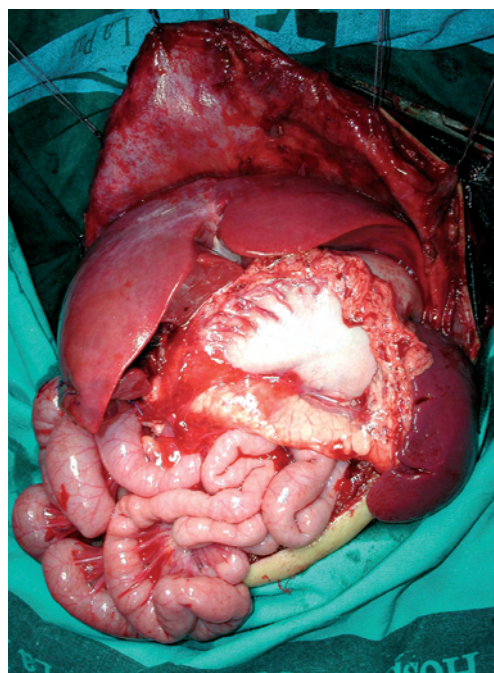


Figura 1. Injerto multivisceral tras la revascularización, constituido por estómago, duodeno, páncreas, bazo, hígado e intestino delgado.

Indicaciones

Inicialmente, el TI estaba considerado como procedimiento salvador para enfermos con FI que desarrollaban complicaciones de la NP con riesgo vital. La mejoría significativa en los resultados permite hoy día un uso más amplio del TI, que está indicado en enfermos con FI irreversible en los que es previsible una mala evolución con nutrición parenteral. Del criterio de referencia “lo antes posible” se ha pasado a la referencia “inmediata” a centros de trasplante, incluso en ausencia de complicaciones, de los pacientes con una previsible mala evolución⁹⁻¹⁴. Los criterios aceptados de TI incluyen los siguientes:

1. Irreversibilidad del FI. No existe indicación si no hay certeza de que el FI es irreversible. Además, se debe haber agotado antes todas las opciones terapéuticas convencionales posibles.
2. Desarrollo de complicaciones graves relacionadas con la administración de NP:

– Daño hepático irreversible, relacionado con la administración de NP: complicación más frecuente y más grave que desarrollan los enfermos con FI. El daño es progresivo y el espectro de lesiones incluye esteatosis, colestasis, colelitiasis, fibrosis y cirrosis. Recientemente, se ha propuesto sustituir el término por el de “daño hepático relacionado con el fallo intestinal”, que responde mejor a la naturaleza multifactorial del cuadro, incluido el empeoramiento de la función intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano. Por otro lado, el daño hepático se agrava con la administración de una NP inadecuada (tabla 1).

Tabla 1. Principales factores implicados en el “daño hepático relacionado con el fallo intestinal”

- Interrupción del ciclo enterohepático (tras enfermedad ileal o resección)
- Estasis intestinal con el consiguiente sobrecrecimiento bacteriano y/o translocación
- Sepsis frecuentes relacionadas con catéteres venosos profundos
- Prematuridad (por inmadurez)
- Aportes de macronutrientes inadecuados, como perfusión continua de nutrición parenteral, aportes excesivos de glucosa conducentes a hiperinsulinismo y esteatosis, aportes de aminoácidos inadecuados
- Aporte excesivo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, con la consiguiente lipoperoxidación, y alto contenido de fitosteroles en emulsiones basadas en aceite de soja
- Sobrecarga de aluminio, hierro o cromo

– Pérdida de accesos venosos profundos por trombosis. Se acepta como indicación la pérdida de la mitad de los accesos convencionales (venas yugulares y femorales en niños pequeños, y subclavias más las anteriores en niños mayores).

– Sepsis graves relacionadas con el uso de catéteres venosos profundos. Existe indicación de TI para los pacientes que desarrollan complicaciones infecciosas metastásicas, como absceso cerebral, endocarditis y fallo multiorgánico. Igualmente, deben considerarse candidatos los pacientes colonizados con gérmenes multirresistentes (p. ej., *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina) y con infecciones por catéter frecuentes.

– FI que habitualmente causa la muerte precoz del paciente, a pesar de un soporte nutricional óptimo. Se aconseja el TI antes del desarrollo de complicaciones en los siguientes casos:

a. Síndrome ultracorto, anastomosis de duodeno cólicas, intestino no reconstruible, intestino delgado residual inferior a 10 cm en niños pequeños, o 30 cm en niños mayores, traumatismos que lesionan la rama principal de la arteria mesentérica superior, tumoraciones intraabdominales (habitualmente desmoides) que precisan resecciones intestinales subtotales, etc.

b. Trastornos congénitos de la mucosa intestinal que cursan con diarrea intratable (fig. 2). La pérdida de más del 10% de peso corporal diario por heces se acepta como indicación.

c. Fallo intestinal asociado a morbilidad elevada y mala calidad de vida, como en algunos casos de pseudoobstrucción, etc.

Tipo de injerto

El trasplante de intestino aislado se indica en ausencia de enfermedad hepática, o cuando ésta sea reversible. La ictericia sola no es indica-

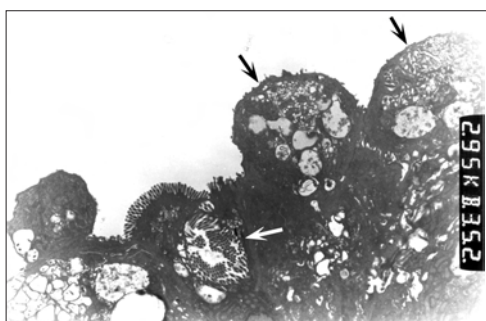


Figura 2. Enfermedad de inclusión microvellositaria. Microscopia electrónica de biopsia yeyunal que muestra la ausencia de microvellosidades en el borde externo y las típicas inclusiones intracitoplasmáticas de microvellosidades.

Lectura rápida



Técnicas quirúrgicas

El TI se practica bajo tres modalidades técnicas: trasplante de intestino aislado, trasplante combinado de hígado intestino y trasplante multivisceral. Algunos refinamientos de las técnicas originales, que incluyen la opción con injerto de donante vivo, permiten cubrir las diferentes necesidades, a la vez que incrementar la probabilidad de acceso al trasplante, objetivo especialmente necesario en niños muy pequeños o de muy bajo peso candidatos a trasplante hepatointestinal, grupo cuya mortalidad histórica pretrasplante con las técnicas originales era superior al 50%.



Lectura rápida



Complicaciones

La gran carga antigénica que representa el aloinjerto intestinal, junto a la característica única del intestino de estar fisiológicamente colonizado por gérmenes, son los principales impedimentos del TI; las complicaciones inmunológicas (rechazo principalmente) e infecciosas son las principales causas de morbilidad y mortalidad en el TI.

ción de trasplante combinado; en algunos casos se ha resuelto tras un trasplante de intestino aislado con cifras previas superiores a 10 mg/dl. Tampoco lo es para algunos la fibrosis hepática en ausencia de signos de fallo hepático o hipertensión portal, aunque se trata de un aspecto controvertido. El trasplante combinado está indicado en casos de daño hepático irreversible, estados de hipercoagulabilidad, como déficit de proteína C, S, etc. (la inclusión del hígado cura el trastorno de hipercoagulabilidad), y tumoraciones intraabdominales de escasa malignidad (p. ej., tumores desmoides) que afecten al hígado y el intestino¹⁵.

Trasplante hepático aislado en el fallo intestinal

Un problema difícil de resolver se plantea en los casos de niños con SIC que podrían adaptar el intestino, pero que han desarrollado daño hepático irreversible. Una cascada de acontecimientos, que incluyen déficit de capacidad de síntesis, hipertensión portal, coagulopatía, hipersplenismo, desarrollo de varices, etc., finalmente conduce a malabsorción, sepsis y hemorragia gastrointestinal, de tal forma que el daño hepático irreversible se convierte en un freno para la adaptación intestinal. En estos casos en que el principal factor limitante es el daño hepático grave, se ha propuesto el trasplante de hígado aislado, que tiene ciertas ventajas sobre la alternativa de trasplante hepatointestinal: mayor disponibilidad de órganos, técnicas mejor establecidas, resultados más contrastados, y menor necesidad de inmunosupresión. No obstante, la experiencia al respecto es limitada, y los resultados referidos son contradictorios. Sería aplicable en los supuestos siguientes:

- Niños con enfermedad hepática terminal con probabilidad de adaptación intestinal (edad < 4 años), con buenas características del intestino residual respecto a la longitud, la calidad, el tipo de intestino y la motilidad, y que hayan demostrado tolerancia enteral al menos del 50% de las necesidades.
- El procedimiento se ha de realizar sólo en centros pediátricos que practican tanto el trasplante hepático como el intestinal.

Criterios de referencia de niños con fallo intestinal a centros de trasplante

La referencia precoz es esencial para reconocer lo antes posible la irreversibilidad del FI y realizar el TI en el momento adecuado. Reduce la mortalidad pretrasplante, cercana al 50% en niños menores de 2 años, y evita en muchos casos un trasplante combinado que incluya el hígado. La mejor selección de los re-

ceptores, imposible de realizar si no hay referencia precoz, es además uno de los aspectos que más han influido en la mejoría de los resultados. En general, han de ser referidos los pacientes que muestren cambios persistentes en la función hepática, los niños que comiencen a presentar problemas de accesos venosos, los pacientes que presenten dificultad de progresión hacia la administración de NP en el domicilio, y los enfermos con FI con mal pronóstico implícito. Por grupos de edades, las recomendaciones de referencia son las siguientes:

En la infancia

- Relativos a la enfermedad (trastornos con mal pronóstico): resecciones masivas, enteropatías neonatales, síndrome de megavejiga-microcolon-hipoperistalsis, aganglionismo subtotal, trastornos de historia natural difícil de aclarar.
- Criterios clínicos:
 - Nutrición parenteral durante más de 6 semanas.
 - Bilirrubina sérica > 3 mg/dl.
 - Cualquier trombosis de acceso venoso profundo en < 1 año.

En niños mayores y adultos

- Relativos a la enfermedad (trastornos con mal pronóstico): resecciones masivas, traumatismos, enfermos con fistulas intestinales múltiples, tumores desmoides, abdomen congelado, trastornos de historia natural difícil de aclarar.
- Criterios clínicos:
 - Fracaso del soporte nutricional (p. ej., pérdida de peso, hipoalbuminemia < 3 mg/dl).
 - Trombosis de dos o más accesos venosos profundos. Enfermos con trombosis de la vena cava inferior.
 - Enfermedad hepática: bilirrubina sérica > 3 mg/dl y/o signos de hipertensión portal.

Contraindicaciones para el trasplante intestinal

Criterios absolutos

- Déficit neurológico profundo o progresivo.
- Enfermedad incorregible no gastrointestinal.
- Sepsis activa.
- Malignizaciones.
- Problemas psicosociales, graves e irresolubles.

Criterios relativos

- Inmunodeficiencia.
- Drogodependencia.
- Imposibilidad de asegurar los accesos venosos profundos durante los 6 meses siguientes al trasplante.
- Neoplasias benignas de pronóstico poco claro.



Manejo postoperatorio

Dirigido a maximizar la supervivencia del paciente, prevenir el rechazo, maximizar la supervivencia del injerto y minimizar la morbilidad a largo plazo, objetivo que gana interés a medida que se consiguen supervivencias más prolongadas¹⁶.

Tratamiento inmunosupresor

Las pautas disponibles son empíricas, pero todas usan el tacrolimus (Prograf[®]) como inmunosupresor de base, asociado o no a esteroides, azatioprina (Imurel[®]) o micofenolato mofetil (Cell Cept[®]). La inducción de la inmunosupresión es práctica habitual, bien con anticuerpos monoclonales antirreceptores de interleucina-2 (humanizados, como el daclizumab Zenapax[®], o quiméricos, como el basiliximab Simulect[®]), globulina de conejo antitimocito (Timoglobulina[®]), que produce una depleción de linfocitos T, o alentuzumab (Campath 1H[®]), anticuerpo anti-CD52 que produce una depleción casi total de linfocitos T y B, monocitos y células asesinas naturales de hasta 6 meses, poco utilizado en niños. El objetivo de la inducción es producir una depleción de linfocitos nativos que facilite una modificación en la población linfocitaria del receptor (inmunosupresión tolerogénica)¹⁷⁻²⁰.

Seguimiento del rechazo

La toma de muestras por endoscopia, a intervalos regulares y a demanda, cuando la situación clínica lo requiera, es el procedimiento habitual de diagnóstico.

Profilaxis de infecciones

El elevado riesgo de infección en el postoperatorio obliga al uso de antibióticos sistémicos, incluidos los antifúngicos. Es habitual el uso de gammaglobulina hiperinmune anticitomegalovirus (Citogam[®]) en el período inmediato postrasplante, seguido de ganciclovir. Se realizan controles de las cifras de virus de Epstein-Barr (VEB) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (RT-PCR) por su relación con el desarrollo de trastornos linfoproliferativos. Se administra descontaminación selectiva intestinal las primeras semanas postrasplante, así como profilaxis frente a infección por *Pneumocystis carinii*.

Alimentación

La alimentación se inicia precozmente una vez restablecido el tránsito intestinal, y se puede hacer por yeyunostomía, gastrostomía o sonda nasogástrica. Es recomendable restringir la ingesta de grasa durante las primeras semanas, así como las bebidas o sólidos con azúcares re-

finados y fruta, por el riesgo de diarrea osmótica que conlleva¹⁶.

Complicaciones

Técnicas

Aunque frecuentes, no son habitualmente responsables de la pérdida del injerto, salvo en niños pequeños. Las complicaciones biliares son poco frecuentes desde que se usa la técnica "en bloque" en el trasplante hepatointestinal. El cierre de la pared puede ser un grave problema, especialmente en niños con SIC congénito, que tienen una cavidad abdominal reducida y han sido sometidos a múltiples cirugías intra-abdominales previas.

Tratamiento de los episodios de rechazo

El rechazo es la complicación más frecuente del TI, y la primera causa de pérdida del injerto. Histológicamente, el rechazo agudo se caracteriza por el infiltrado de linfocitos activados en la lámina propia, la lesión del epitelio de las criptas y la apoptosis. Se clasifica en leve, moderado y grave. El rechazo crónico es una entidad emergente, conforme se incrementa la experiencia con el TI. Se caracteriza por la pérdida de las criptas y vellosidades, la presencia de infiltrado, predominantemente plasmocitario, y ulceraciones^{21,22}.

En caso de desajuste de los valores de tacrolimus, se incrementa la dosis hasta conseguir los deseados (15-20 ng/ml). Los episodios de rechazo se tratan con bolos de metilprednisolona, y en ausencia de respuesta, las opciones son anticuerpos monoclonales anti-CD3 (OKT-3), micofenolato mofetil o rapamicina. Recientemente se ha propuesto como alternativa el uso de Campath 1H o de timoglobulina, así como anticuerpos monoclonales antifactor de necrosis alfa (infliximab).

Sepsis

Segunda complicación más frecuente, tras el rechazo, y la principal causa de muerte. Los factores predisponentes son: la necesidad de accesos venosos profundos, la sepsis de origen intraperitoneal y las infecciones de origen intraluminal por incremento de la permeabilidad de la mucosa intestinal.

Infecciones a gérmenes oportunistas

Son más frecuentes en el TI que en otros trasplantes, al precisar una mayor inmunosupresión basal. La infección por citomegalovirus, fuente importante de morbilidad en el pasado, ha disminuido con la monitorización de la antigenemia y el tratamiento preventivo con ganciclovir y gammaglobulina hiperinmune. Las infecciones por adenovirus son responsables de muchos

Lectura rápida



Manejo postrasplante

Se carece de estudios controlados que puedan servir de guía, pero hay un elevado grado de consistencia en los aspectos fundamentales del manejo postrasplante: el tacrolimus es el inmunosupresor de base, asociado a algún tipo de inducción (anticuerpos antirreceptores de interleucina 2, anti-CD52 o suero antitimocito); las endoscopias sistemáticas y a demanda, con toma de muestras para biopsias, son el procedimiento habitual de monitorización del injerto; la metilprednisolona es la primera línea de tratamiento de los episodios de rechazo; la nutrición por vía digestiva se inicia con los primeros signos de una función intestinal adecuada, y el tratamiento antiviral, principalmente con ganciclovir, se utiliza de forma universal.



Lectura rápida



Programas de rehabilitación intestinal

Finalmente, el fallo intestinal es un problema de gran complejidad, y su tratamiento acarrea unos costes elevados, por lo que es recomendable la centralización de la casuística en centros con experiencia a cargo de profesionales avezados. Uno de los aspectos más interesantes de los programas de TI es la evolución de alguno de ellos hacia unidades de rehabilitación intestinal, que integran en un equipo multidisciplinario las tres modalidades de tratamiento: soporte nutricional, farmacoterapia y cirugía. Estas unidades optimizan los resultados y minimizan los costes del procedimiento, por lo que la Administración ha de fomentar su desarrollo y control.

casos de diarrea, y recientemente se han descrito infecciones por patógenos desconocidas con anterioridad en otros trasplantes de órganos, como la infección por calcivirus, que produce diarrea secretora. La infección por el VEB es frecuente; sus implicaciones se comentan en el párrafo siguiente.

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) inducida por el VEB es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en receptores de órganos sólidos. Los trastornos van desde la hiperplasia reactiva policlonal de células B al linfoma. Los niños son más susceptibles que los adultos, y el primer año postrasplante es el período de mayor riesgo. El tratamiento consiste en la reducción/retirada de la inmunosupresión y el uso de antivirales. En los pacientes que no responden, se usan anticuerpos monoclonales anti-CD20 (Rituximab®). Se recomienda monoquimioterapia a baja dosis, habitualmente con ciclofosfamida, en casos de desarrollo de malignización.

Dismotilidad y diarrea

La diarrea secretora postrasplante es frecuente, especialmente en los niños. En algunos casos se asocia a rechazo, pero en otros la etiología no está clara, implicándose la acción de determinados patógenos, habitualmente virales, trastornos de motilidad, denervación con alteración del tono simpático, etc. También se implican mecanismos inflamatorios e inmunológicos, desconexión linfática, incremento de la carga osmótica intraluminal por malabsorción de ácidos grasos hidroxilados, carbohidratos y sales biliares, enfermedad de injerto contra huésped y efectos adversos de la inmunosupresión.

Aversión a los alimentos

Problema frecuente, especialmente en niños con FI secundario a problemas neonatales que

nunca han recibido alimentación por vía oral, así como en enfermos con pseudoobstrucción, que relacionan la alimentación oral con experiencias previas desagradables de dolor abdominal, flatulencia, etc. Persiste con el tiempo, y algunos requieren de apoyo psicológico.

Enfermedad de injerto contra huésped

Produce diarrea, lesiones cutáneas y colestasis. Pese a la gran carga de tejido linfóide del intestino trasplantado, sorprendentemente, pocos pacientes desarrollan esta complicación.

Recurrencia de la enfermedad

Sólo descrita hasta el momento en adultos. Se han documentado 2 casos de recurrencia de enfermedad de Crohn y 1 de tumor desmoide.

Resultados

La fuente más fiable la proporciona el Registro Internacional de Trasplante Intestinal (RI-TI), que actualiza sus datos cada 2 años, y permite identificar tendencias difíciles de detectar con los resultados referidos por centros aislados²³⁻²⁶. El último informe fue presentado en Bruselas, en julio de 2005, con motivo del IX Simposio Internacional de Trasplante de Intestino. Entre los resultados, destaca la mejoría producida en los últimos años, en términos de supervivencia de los pacientes, superior a un 80% al año en el período comprendido entre mayo de 2003 y mayo de 2005. Los factores relacionados con los mejores resultados fueron: experiencia del centro (más de 10 trasplantes), mejor selección de los receptores (mayor tasa de pacientes procedentes de su domicilio), y la utilización de algún inductor de la inmunosupresión (tabla 2). El 75% de los pacientes que sobreviven más de 6 meses al trasplante consiguen una autonomía digestiva

Tabla 2. Análisis multivariante de los factores que influyeron en la mejoría de los resultados (período 2000-2005)*

	Injerto		Paciente	
	p	RR	p	RR
TI agrupados por año	0,0308	0,58	NS	-
Experiencia < 10 casos	0,0530	2,11	0,00530	2,14
Estado pretrasplante (hospitalizado/domicilio)	0,0006	0,43	0,0004	0,40
Primer TI	0,0024	0,29	0,0040	0,30
Inducción sólo con FK506	NS	-	0,0098	3,92

TI: trasplante intestinal; RR: riesgo relativo; NS: no significativo.

*Datos del Registro Internacional de Trasplante intestinal (www.intestinaltransplant.org).

completa, con una buena calidad de vida, medida en el registro por el índice de Karnofsky. Esta mejoría se ha conseguido principalmente durante el primer año postrasplante; sin embargo, los resultados a largo plazo no mejoran tan significativamente con el tiempo. Por tanto, el reto está en incrementar las investigaciones y desarrollar nuevas estrategias destinadas a prevenir las complicaciones tardías del procedimiento.

Programas de rehabilitación intestinal

Aunque los avances en el terreno del FI han sido notorios, su tratamiento se aplica con frecuencia de forma compartimentada, con escasa interrelación entre los profesionales, y son pocos los centros que tratan todos los estadios del FI desde el inicio hasta el trasplante. Uno de los aspectos más interesantes de los programas de TI es la evolución de algunos de ellos hacia unidades de rehabilitación intestinal²⁷⁻³¹, que integran en un programa multidisciplinario los tres procedimientos terapéuticos básicos: *a)* soporte nutricional; *b)* farmacoterapia nutricional con antisecretores, reguladores de la motilidad, administración de nutrientes específicos y/o factores de crecimiento, y *c)* cirugía que incluya reconstrucción autóloga del intestino y trasplante. La misma evolución condujo hace dos décadas a la creación de unidades especializadas de hepatología partiendo de programas consolidados de trasplante hepático.

Los programas de rehabilitación intestinal tienen por objetivo eliminar o reducir la necesidad de NP de los enfermos con FI, tratando simultáneamente de mejorar su longevidad y calidad de vida, minimizando a la vez los costes del tratamiento y las complicaciones. Para ello, integra un grupo multidisciplinario de profesionales con interés en el FI, compuesto por gastroenterólogos, cirujanos, dietistas, personal de enfermería especializado, psicólogos y asistentes sociales. Entre sus ventajas destacan las siguientes: optimización de los resultados, reducción de costes, mayor interacción entre las distintas modalidades de tratamiento, mayor flexibilidad para cambios rápidos, comunicación más dinámica del paciente y sus familiares con los cuidadores, así como la continuidad percibida por el paciente en el tratamiento que recibe³². Otras ventajas son la mayor posibilidad del enfermo y sus familiares para relacionarse con otros pacientes con problemas similares y permitir reunir un número

suficiente de casos para el desarrollo de trabajos de experimentación clínica.

Los elevados costes del tratamiento con soporte nutricional, así como la creación de una población cada vez mayor de enfermos con FI, obligan a la instauración de una política nacional de control y gestión. Los centros que integran todas las opciones terapéuticas mejoran los resultados y optimizan el coste, por lo que el fomento de unidades de rehabilitación intestinal ha de ser una prioridad de la Administración. De hecho, uno de los objetivos inmediatos de estas unidades es disminuir las necesidades de NP y de trasplante en un número significativo de enfermos referidos, como hemos podido comprobar en nuestra propia experiencia.

Impacto de los costes y calidad de vida en las indicaciones de TI

Los últimos resultados del RITI muestran que se ha alcanzado una supervivencia al año de los enfermos del 80% para todo tipo de injertos. Considerando sólo el trasplante de intestino aislado, dos estudios diferentes refieren supervivencias al año del 88 y el 92%, respectivamente. Aunque los resultados son comparables a los obtenidos en enfermos con FI no complicado mantenidos con NP, a largo plazo, la supervivencia del TI es todavía inferior a la que se obtiene con NP. Al igual que ha ocurrido con otros trasplantes de órganos sólidos, es previsible que la supervivencia del TI mejore progresivamente, y será entonces preciso introducir criterios económicos y de calidad de vida en las indicaciones del TI, como ya ocurre con la diálisis y el trasplante renal en la insuficiencia renal crónica.

Diversos estudios señalan que los costes del TI, incluida la hospitalización, son similares a los ocasionados por la administración de NP durante 1 año. Durante el primer año postrasplante, la tasa de ingresos hospitalarios es 2-3 veces superior que la de los enfermos en NP. Sin embargo, a partir del segundo año postrasplante, los costes del TI son muy inferiores a los de la NP. Esto significa que si el injerto se mantiene viable, el TI es un procedimiento coste-eficaz entre los años 1-3 postrasplante. Respecto a la calidad de vida, los estudios que utilizan herramientas ad hoc señalan que los niños receptores de un TI pueden alcanzar una calidad de vida parecida a la de los niños normales en edad escolar, y similar o mejor a la de los niños con diabetes o en diálisis³³.

Lectura rápida



Impacto de los costes y calidad de vida en las indicaciones de TI

Los últimos resultados del RITI muestran que se ha alcanzado una supervivencia al año de los enfermos del 80%, para todo tipo de injertos.

Diversos estudios señalan que los costes del TI, incluida la hospitalización, son similares a los ocasionados por la administración de NP durante un año.

Respecto a la calidad de vida, los niños receptores de un TI pueden alcanzar una calidad de vida parecida a la de niños normales en edad escolar, y similar o mejor a la de niños con diabetes o en diálisis.



Bibliografía recomendada

Grant D, Abu-Elmagd J, Reyes J, Tzakis A, Lngnas A, Fidhbein T, et al. 2003 Report of the Intestine Transplant Registry: a new era has dawned. *Ann Surg.* 2005;241:607-13.

Última actualización publicada del Registro Internacional de Trasplante Intestinal (en el artículo se proporcionan al lector datos de la última actualización, aún no disponible). Con una participación del 100% de los grupos, y un número relativamente elevado de casos, el trabajo permite examinar los factores que se relacionan con los resultados. Se discuten las limitaciones del estudio, y se apuntan elementos, no recogidos en la base de datos, que podrían influir en los resultados. En cualquier caso, se trata de un trabajo de lectura obligada, que refleja las mejoras que están ocurriendo en un procedimiento tan complejo como es el TI.

Fryer J, Pellar S, Ormond D, Koffron A, Abecassis M. Mortality in candidates waiting for combined liver-intestinal transplants exceeds that for other candidates waiting for liver transplants. *Liver Transplant.* 2003;9:748-53.

Con datos de la UNOS (United Network for Organ Sharing) americana, los autores demuestran que los candidatos a un trasplante combinado de hígado-intestino (habitualmente niños con SIC de comienzo neonatal) forman un grupo particularmente grave de enfermos, y que la mortalidad pretrasplante en este grupo es muy superior a la de cualquier otro grupo de candidatos a trasplante hepático. Los autores abogan por la implementación de medidas que prioricen estos enfermos en las listas de trasplante.

Experiencia del Hospital Universitario La Paz

En julio de 1997 el Hospital Universitario La Paz fue autorizado para la práctica del TI, siendo el primer hospital en nuestro país en obtener la acreditación para este procedimiento. Desde el inicio, el programa se planteó como una unidad de rehabilitación intestinal, de acuerdo con los criterios anteriormente expuestos, con el objetivo de ofrecer un tratamiento integral del FI a la población pediátrica, necesidad que en España no estaba suficientemente cubierta hasta ese momento. Desde entonces se ha tratado en nuestro centro a 71 pacientes (40 niñas y 31 niños) con FI prolongado, número que incluye sólo niños evaluados como potenciales candidatos a TI. Por tanto, se trata de un subgrupo de enfermos con FI de mala evolución, y no debe considerarse una muestra representativa de la población de niños con FI.

Las causas de FI fueron el síndrome de intestino corto (n = 52), los trastornos de motilidad (n = 16) y las diarreas intratables (n = 4). En 56 casos el FI era de comienzo neonatal, asociado a prematuridad en 18. El 74,6% de los niños (n = 53) fueron referidos de otros centros. Los resultados (tabla 3) fueron agrupados en las siguientes categorías: se adaptan (n = 14), estables con NP (n = 9), fallecen antes de ser incluidos en lista de TI (n = 4), fallecen en lista de TI (n = 7), presentan contraindicación de TI (n = 3) y trasplantados (n = 27). Trece de los 14 niños que quedaron libres de NP presentaban SIC; la autonomía

digestiva se alcanzó tras la reconstrucción autóloga del intestino en 5 casos, asociada en 1 caso a la administración de hormona del crecimiento (HC), optimización de la dieta en 6 y administración de HC en 2. Un niño referido para trasplante por pseudoobstrucción y trombosis extensa del sistema venoso consiguió la autonomía digestiva tras comprobar que padecía una enfermedad de Hirschsprung de todo el colon. La tasa de niños que adaptaron el intestino fue más del doble en el grupo de niños referidos desde otros centros (12 de 53 [22,6%]) respecto de los niños procedentes de nuestro hospital (2 de 18 [11,1%]), lo que pone de manifiesto el interés de los centros de rehabilitación intestinal³⁴. Veintisiete niños recibieron un total de 31 aloinjertos 2, sólo de hígado (uno procedente de donante vivo y otro de bipartición); 10, de intestino aislado; 15, de hígado-intestino (todos con la técnica "en bloque"), y 4, multiviscerales, de los cuales en 2 se incluyó el bazo y en 1, un riñón con el injerto. En 8 casos de injerto combinado que incluía el hígado se procedió a la reducción del injerto hepático, seguido tras la revascularización en 4 casos de la resección de parte del intestino medio. Diecisiete de los 27 niños trasplantados (63%) están actualmente vivos, con un tiempo de evolución postrasplante que oscila entre 21 días (mediana, 462) y 2.369 días (6,5 años). Catorce de los 17 niños vivos tienen autonomía digestiva y están libres de NP; 2 han sido trasplantados recientemente y se encuentran en proceso de adquirir autonomía digestiva, y 2 están anentéricos a la espera de retrasplante. Todos los niños retrasplantados están vivos, 3 libres de NP y 1 en vías de ad-

Tabla 3. Evolución de 70 niños evaluados en la Unidad de Rehabilitación Intestinal, Hospital Universitario La Paz (desde julio de 1997 hasta enero de 2006)

Estado/causa de FI	SIC	Trastornos de motilidad	Diarreas intratables	Totales
Se adapta	12	2	–	14
Estable en NP	3	5	–	8
Fallece antes de entrar en lista de espera para TI	4	–	–	4
Contraindicación de TI	2	1	–	3
Fallece en lista de espera para TI	7*	–	–	7
En lista de espera para TI	3	3	1	7
Trasplantado	20	5	2	27
Totales	51	16	3	70

FI: fallo intestinal; NP: nutrición parenteral; SIC: síndrome de intestino corto; TI: trasplante intestinal.

*Todos candidatos a trasplante combinado con hígado, relacionándose la causa de muerte con enfermedad hepática terminal.



quirir autonomía digestiva. La secuencia de primero-segundo injerto en cada caso fue: intestino aislado → hígado-intestino; hígado-intestino → hígado-intestino; intestino aislado → intestino aislado; hígado-intestino → hígado. Este último caso corresponde a una niña que desarrolló una insuficiencia hepática aguda grave inmediatamente tras un trasplante hepatointestinal en bloque, que fue retrasplantada de urgencia con un injerto hepático procedente de bipartición (*split*), actualmente está en su domicilio libre de NP. Hasta donde hemos podido averiguar, se trata del único caso en el mundo de supervivencia con este procedimiento. Un niño que recibió un trasplante de hígado con injerto de donante vivo desarrolló rápidamente un daño hepático relacionado con NP en el hígado trasplantado y falleció por enfermedad hepática terminal mientras estaba en lista de espera para trasplante hepatointestinal; en 3 niños fallecidos, la causa de la muerte se relacionó con el grave deterioro previo al trasplante; 2 fallecieron por linfoma de células B (2,5 años y 3 meses postrasplante, respectivamente), 1 por infección fulminante por adenovirus (8 meses postrasplante), 1 por aplasia medular (5 meses postrasplante), 1 por enfermedad de injerto contra huésped (3 meses postrasplante) y otro por neumonía (7 meses postrasplante)⁶.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterology*. 2006;130:16S-28S.
- Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:250-69.
- Abu-Elmagd KM. Intestinal transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: current consensus, rewarding outcomes, and practical guidelines. *Gastroenterology*. 2006;130:132S-7S.
- Kato T, Tzakis A, Selvaggi G, Madariaga J. Surgical techniques used in intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2004;9:207-13.
- Fryer J, Pellar S, Ormond D, Koffron A, Abecassis M. Mortality in candidates waiting for combined liver-intestine transplants exceeds that for other candidates waiting for liver transplants. *Liver Transpl*. 2003;9:748-53.
- Hernández F, López Santamaría M, Gámez M, Murcia J, Leal N, Prieto G, et al. Results of an intestinal transplantation program in Spain. Five years later. *Cir Pediatr*. 2004;17:145-8.
- Kato T, Tzakis A. Living donor intestinal transplantation - Should it be used more frequently? *Pediatr Transplant*. 2006;10:140-1.
- Tzakis AG, Kato T, Levi DM, Defaria W, Selvaggi G, Weppler D, et al. 100 multivisceral transplants at a single center. *Ann Surg*. 2005;242:480-90; discussion 491-3.
- Fecteau A, Atkinson P, Grant D. Early referral is essential for successful pediatric small bowel transplantation: The Canadian experience. *J Pediatr Surg*. 2001;36:681-4.

- Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S, Mazariegos GV, Dvorchik I, Stigurdsson L, et al. Factors impacting the survival of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg*. 1999;34:27-32; discussion 32-3.
- Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, Goulet OJ, Grant D, Langnas AN, et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001;5:80-7.
- Abu-Elmagd K, Bond G. The current status and future outlook of intestinal transplantation. *Minerva Chir*. 2002;57:543-60.
- Goulet O, Revillon Y. Intestinal transplantation. *Indian J Pediatr*. 2003;70:737-42.
- Kaufman SS. Small bowel transplantation: selection criteria, operative techniques, advances in specific immunosuppression, prognosis. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:425-8.
- López-Santamaría M, Gámez M, Murcia J, Leal N, Hernández F, Tovar J, et al. Intestinal transplantation in children: differences between isolated intestinal and composite grafts. *Transplant Proc*. 2005;37:4087-8.
- Horslen SP. Optimal management of the post-intestinal transplant patient. *Gastroenterology*. 2006;130:163S-9S.
- Flynn B, Park BK, Bond G, McGhee W, Mazariegos G, Sindhi R, et al. Immunosuppressant strategies for intestinal transplantation: a review of a tolerogenic regimen. *Prog Transplant*. 2005;15:60-4.
- Bond GJ, Mazariegos GV, Sindhi R, Abu-Elmagd KM, Reyes J. Evolutionary experience with immunosuppression in pediatric intestinal transplantation. *J Pediatr Surg*. 2005;40:274-9; discussion 279-80.
- Farmer DG, McDiarmid SV, Edelstein S, Renz JF, Hisatake G, Cortina G, et al. Induction therapy with interleukin-2 receptor antagonist after intestinal transplantation is associated with reduced acute cellular rejection and improved renal function. *Transplant Proc*. 2004;36:331-2.
- Tzakis AG, Kato T, Nishida S, Levi DM, Tryphonopoulos P, Madariaga JR, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) combined with tacrolimus in intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation*. 2003;75:1512-7.
- Sudan DL, Kaufman S, Horslen S, Fox I, Shaw BW Jr, Langnas A. Incidence, timing, and histologic grade of acute rejection in small bowel transplant recipients. *Transplant Proc*. 2000;32:1199.
- Wu T, Abu-Elmagd K, Bond G, Nalesnik MA, Randhawa P, Demetris AJ. A schema for histologic grading of small intestine allograft acute rejection. *Transplantation*. 2003;75:1241-8.
- Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, Tzakis A, Langnas A, Fishbein T, et al. 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg*. 2005;241:607-13.
- Grant D. Small bowel registry. En: *Symposium VISBT*, ed. Stockholm, 2001.
- Grant D. Intestinal transplantation: 1997 report of the international registry. *Intestinal Transplant Registry*. *Transplantation*. 1999;67:1061-4.
- Grant D. Current results of intestinal transplantation. *The International Intestinal Transplant Registry*. *Lancet*. 1996;347:1801-3.
- Byrne TA, Cox S, Karimbakas M, Veglia LM, Bennett HM, Lautz DB, et al. Bowel rehabilitation: an alternative to long-term parenteral nutrition and intestinal transplantation for some patients with short bowel syndrome. *Transplant Proc*. 2002;34:887-90.
- Fishbein TM, Schiano T, LeLeiko N, Facciuto M, Ben-Haim M, Emre S, et al. An integrated approach to intestinal failure: results of a new program with total parenteral nutrition, bowel rehabilitation, and transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2002;6:554-62.
- DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome (I). *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1386-95.
- DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome (II). *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1823-32.
- Brown CR, DiBaise JK. Intestinal rehabilitation: a management program for short-bowel syndrome. *Prog Transplant*. 2004;14:290-6; quiz 297-8.
- Sudan D, DiBaise J, Torres C, Thompson J, Raynor S, Gilroy R, et al. A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:165-176; discussion 176-7.
- Sudan D. Cost and quality of life after intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2006;130:158S-62S.
- López-Santamaría M, Gámez M, Murcia J, Leal N, Tovar J, Prieto G, et al. Children with intestinal failure evaluated for intestinal transplantation in Spain. *Transplant Proc*. 2002;34:219.

Bibliografía recomendada

Wu T, Abu-Elmagd K, Bond G, Nalesnik MA, Randhawa P, Demetris et al. A schema for histologic grading of small intestine allograft acute rejection. *Transplantation*. 2003;75:1241-8.

Basado en una muestra de 3.000 biopsias de intestino trasplantado, los autores proponen un sistema de estadificación basado en 5 grados de rechazo: no rechazo, indeterminado para rechazo agudo, rechazo leve, moderado y severo. Esta graduación histológica ha evolucionado y ha sido universalmente aceptada, siendo aplicable tanto en adultos como en niños. El trabajo demuestra con claridad la utilidad del sistema de graduación y su sensibilidad para predecir casos de mala evolución.

Testa G, Panaro F, Schena S, Holteram M, Abcarian H, Benedetti E et al. Living related small bowel transplantation donor surgical technique. *Ann Surg*. 2004;240:779-84.

Los autores describen el manejo perioperatorio en el trasplante de intestino aislado con injerto de donante vivo. Demuestran la posibilidad técnica del procedimiento y los buenos resultados que con esta técnica pueden obtenerse, tanto desde la perspectiva de los receptores como desde la de los donantes, de los que ninguno desarrolló una complicación mayor. Proponen el procedimiento como vía para adelantar el TI en niños con riesgo de progresión de la hepatopatía mientras están en lista de espera para TI, grupo cuya mortalidad pretrasplante los autores afirman que es cercana al 60%.