

Actividad de un programa de trasplante intestinal pediátrico en España*

M. López Santamaría¹, M. Gámez¹, J. Murcia¹, N. Leal¹, E. de Vicente², Y. Quijano², J. Nuño², J. Larrauri³, E. Frauca⁴, M. Molina⁵, J. Sarriá⁵, G. Prieto⁵, R. Lama, P. Jara⁴, I. Polanco⁵, J. Tovar¹

¹Unidad de Trasplantes Digestivos. Hospital Universitario «La Paz». Madrid. ²Unidad de Trasplantes. Hospital «Ramón y Cajal». Madrid. ³Dpto. de Anatomía Patológica. Hospital Universitario «La Paz». Madrid. ⁴Servicio de Hepatología. Hospital Universitario «La Paz». Madrid. ⁵Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario «La Paz». Madrid.

RESUMEN: Objetivos. 1º. Analizar la evolución de los niños con fallo intestinal (FI) valorados y aceptados como candidatos a trasplante intestinal (TI). 2º. Discutir estrategias para evitar la mortalidad pretrasplante en lista de espera de los niños candidatos al procedimiento.

Material y métodos. Desde julio de 1997 se han evaluado 23 niños con FI como potenciales candidatos a TI; ocho fueron incluidos en lista para trasplante y constituyen el material de este estudio. Las causas de FI fueron síndrome de intestino corto (SIC) en seis, y enfermedad de inclusión a microvilli (EIM) en dos. El FI se asoció en cinco niños a enfermedad hepática terminal y fueron incluidos, por tanto, para trasplante combinado de hígado-intestino (THI); los tres restantes fueron incluidos para trasplante de intestino aislado (TIA), indicado por pérdida de accesos venosos profundos en uno; y por fibrosis hepática progresiva en dos, con el objeto de evitar posteriormente un eventual THI; uno de ellos asociaba además pérdida importante de accesos venosos profundos. Al incluirse en lista de trasplante, la media de edad y peso fue de 11 meses y 8,1 kg, respectivamente (rangos de 4 meses-25 meses y 4 kg-16 kg, respectivamente).

Resultados. Dos niños candidatos ambos a THI fallecieron sin poderse trasplantar, tras un tiempo en lista de espera para trasplante de 5 y 14 meses, respectivamente. Cuatro están actualmente activos en lista, dos para THI y dos para TIA; el tiempo de espera oscila entre 2 y 10 meses. Otros dos han sido trasplantados, uno con TIA en un caso de displasia microvellositaria (variante de la EIM) y otro con THI en una niña con SIC asociado a cirrosis; el tiempo de evolución postrasplante es de 18 y 8 meses, respectivamente. Tras el TI, ambos consiguieron una autonomía digestiva completa, quedando libres de NP.

Conclusiones. El tiempo de espera en lista de los niños candidatos a TI es prolongado, y se debe a la escasez de donantes adecuados. Dos estrategias permiten disminuir la mortalidad pretrasplante: 1ª. Referencia precoz del niño con FI a un centro en donde se ofrezca la posibilidad de TI. 2ª. Aplicación de técnicas quirúrgicas que permiten usar donantes de peso varias veces superior al del receptor (utilizadas en nuestro caso de THI y discutidas en la comunicación) y que incrementan, por tanto, las posibilidades de acceso al trasplante.

PALABRAS CLAVE: Trasplante intestinal; Fallo intestinal; Síndrome de intestino corto; Enfermedad de inclusión a microvellosidades.

ACTIVITY OF A PEDIATRIC INTESTINAL TRANSPLANTATION PROGRAM IN SPAIN

ABSTRACT: Aim. To analyze the outcome of children with intestinal failure (IF) included as candidates for intestinal transplantation (IT). Patients, Eight out of 23 children with IF assessed since July 1997 met criteria for IT and were included on the waiting list. The causes of IT were Short Bowel Syndrome (SBS) in 6 and Microvillus Inclusion Disease (MID) in 2. The indication of IT were end stage liver disease (ESLD) in 5 (related to total parenteral nutrition administration, TPN), progressive hepatic fibrosis in 2 and loss of venous access in 1. The patients with ESLD were included for combined liver-small bowel transplantation (LSBT) and the remaining for isolated intestinal transplantation (IIT).

Results. Two children died waiting for LSBT, 4 patients are on the waiting list, 2 for LSBT and 2 for IIT (length of stay: 4-11 months). Two children were transplanted, one with IIT in a 2.5 years old boy with MID, and one with LSBT in a 22 months girl with SBS and ESLD. Both patients recovered intestinal function after transplantation and are alive (follow-up of 19 and 10 months respectively). The LSBT's patient is under treatment for postransplant lymphoproliferative disease (PTLD).

Conclusions. The lack of suitable donors for the small children candidate to IT explains the long period of stay on the waiting list and the high pretransplant mortality. Two strategies are possible: early referral of children with IF to a transplant center and surgical techniques like ex vivo-hepatic reductions of the LSB graft.

KEY WORDS: Intestinal transplantation; Intestinal failure; Short bowel syndrome; Microvillus inclusion disease.

Correspondencia: Manuel López Santamaría. Dpto. de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil «La Paz». Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.

*Presentado en el XL Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Sevilla, 16-19 de mayo de 2001.

Recibido: Mayo 2001

Aceptado: Diciembre 2002

INTRODUCCIÓN

El trasplante intestinal (TI) es actualmente una opción terapéutica posible en niños con fallo intestinal (FI) en los que la nutrición parenteral (NP) ha alcanzado sus limitaciones⁽¹⁾. En julio de 1997 nuestro hospital obtuvo la acreditación para la práctica del TI, técnica que ya hemos rea-



Figura 1. Trasplante hepatointestinal tras la revascularización.

lizado con éxito, y que puede ser, por tanto, ya ofrecida a nuestros enfermos. Hasta el momento han sido dos los niños trasplantados, y otros más han sido evaluados y aceptados como candidatos al procedimiento. El propósito de este trabajo es analizar la evolución de los niños con FI incluidos como candidatos a TI, así como discutir posibles estrategias y refinamientos técnicos utilizados, destinados unos a disminuir la morbilidad del procedimiento, y otros a incrementar las posibilidades de acceso, especialmente de los niños muy pequeños, a esta nueva modalidad terapéutica.

ENFERMOS

Desde julio de 1997 hemos evaluado 23 niños con FI, potenciales candidatos al procedimiento. Ocho fueron incluidos como candidatos y constituyen el material de este estudio. Las causas de FI fueron síndrome de intestino corto (SIC) en cinco (3 por vólvulo intestinal neonatal, 2 por atresia intestinal múltiple y 1 por enterocolitis necrotizante), y trastornos de la mucosa intestinal (diarrea) en dos, uno por enfermedad de inclusión a microvellosidades (EIM), y otro por displasia microvellositaria, variante anatomoclínica de la EIM⁽²⁾. La indicación de TI fue por FI asociado a daño hepático irreversible relacionado con la administración de nutrición parenteral en cinco, pérdida de accesos venosos profundos en uno, y por la existencia de una fibrosis hepática progresiva y en evolución en dos, con el propósito de evitarles posteriormente un trasplante combinado de hígado-intestino. Uno de estos niños tenía asociado además una pérdida importante de accesos venosos profundos. La técnica indicada fue el trasplante combinado de hígado-intestino en los cinco niños con enfermedad hepática terminal, y el trasplante de intestino aislado en los tres restantes casos. Al incluirse en lista de tras-

plante, la media de edad y peso fue de 11 meses y 8,1 kg, respectivamente (rangos de 4 meses-25 meses y 4 kg-16 kg, respectivamente).

RESULTADOS

De los ocho niños, dos han sido trasplantados hasta el momento. El primero fue el caso de displasia microvellositaria (indicación de TI por pérdida de accesos venosos profundos), que recibió un injerto de intestino aislado. El niño consiguió una autonomía digestiva completa desde el día 21 posttrasplante; al 6º mes se restableció la continuidad intestinal mediante el cierre de ileostomía, y desde entonces el niño desarrolla una actividad normal y recibe una dieta oral fraccionada. El tiempo de evolución actualmente es de 19 meses. El caso ha sido recientemente publicado. El segundo caso es una niña de 26 meses de edad, con un síndrome de intestino corto secundario a vólvulo neonatal (intestino residual: 15 cm de yeyuno y rectosigma). Previamente a su inclusión en lista para trasplante, había sido tratada sin éxito con hormona de crecimiento recombinante, y con un desdoblamiento y elongación intestinal (operación de Bianchi). Tiene asociado un daño hepático irreversible, con criterios histológicos, biológicos y clínicos de enfermedad hepática terminal (Bilirrubina sérica: 29 mg/dL; actividad de protrombina: 26%; 38.000 plaquetas/mL; hemorragias gastrointestinales y cirrosis histológica). En julio de 2000 recibió un injerto que incluía el hígado, duodeno, cabeza de páncreas e intestino delgado de un donante cadáver isogrupo de 12,5 kg de peso (peso del receptor en el momento del trasplante: 7 kg). La rearterialización del injerto fue mediante un conducto de aorta de donante que incluye tronco celíaco y arteria mesentérica superior a la aorta supracelíaca del receptor. El drenaje venoso de las vísceras esplácnicas del paciente (estómago, bazo, duodeno, yeyuno residual, páncreas y sigma) se consiguió mediante anastomosis término-lateral de porta receptora a donante (Fig. 1). La continuidad intestinal se estableció mediante anastomosis proximal y derivación (ileostomía de Bishop-Koop) distal. Entre los datos más relevantes de la evolución, la niña normalizó la función hepática a la semana posttrasplante, consiguió una autonomía digestiva completa el día +25, y entre las complicaciones, ha desarrollado un trastorno linfoproliferativo al 6º mes posttrasplante del que está siendo tratada en la actualidad. El tiempo de evolución es actualmente de 10 meses.

Además de los dos niños trasplantados, cuatro más están actualmente en lista para trasplante, dos para trasplante combinado de hígado-intestino y dos para trasplante de intestino aislado, y otros dos niños, candidatos ambos a trasplante combinado de hígado-intestino fallecieron en lista de espera, uno como consecuencia de su enfermedad hepática terminal y otro tras un episodio de sepsis a catéter, que le produjo una brusca descompensación hepática, con coagulopatía y

Tabla I Evolución de los candidatos a trasplante intestinal.

Evolución	Trasplante		Días en lista (media)	Rango (días)
	Hepato-Intestinal	Intestino aislado		
Trasplantados	1	1	300	230-370
En lista para trasplante	2	2	261	96-420
Fallecen en lista para trasplante	2	-	325	169-428

hemorragia cerebral, causante inmediata de la muerte de este niño. La tabla I muestra la evolución de estos enfermos, así como el tiempo en lista de espera en cada uno de los grupos.

DISCUSIÓN

Desde la introducción de la nutrición parenteral (NP), a finales de la década de los sesenta⁽³⁾, los progresos alcanzados en el tratamiento de los niños con fallo intestinal han sido continuos. Uno de ellos ha sido el trasplante intestinal (TI), que actualmente se acepta como una opción terapéutica posible en determinados casos de fallo intestinal⁽¹⁾. No obstante, la escasa experiencia acumulada, y los resultados obtenidos hasta el momento obligan a ser restrictivos en cuanto a sus indicaciones, limitándose actualmente a niños con FI que no obtienen ya beneficio con la NP⁽⁴⁾. Esta consideración no debe tampoco conducir al extremo opuesto, que es permitir que fallezcan sin trasplantarse niños que podrían haberse beneficiado del procedimiento. Además de los dos niños fallecidos en lista de espera, otros cuatro niños no incluidos en esta serie, murieron al poco de ser readmitidos a nuestro hospital, antes de poder solucionar los graves problemas agudos que presentaban, y sin haber podido ser incluidos en lista para trasplante. La conclusión que se debe extraer es que no hay que esperar a que se produzca un importante deterioro físico y nutricional para referir los potenciales candidatos para ser valorados a un centro de trasplante, siendo, por el contrario, la referencia precoz de todos los niños con FI que no se manejan adecuadamente con NP, la mejor estrategia para evitar la elevada mortalidad pretrasplante observada por nosotros, y en general en las series pediátricas.

La especial susceptibilidad de los niños a sufrir complicaciones derivadas de la administración de nutrición parenteral, así como la dificultad para encontrar donantes adecuados a los receptores pediátricos, especialmente para los niños de muy bajo peso, son las causas que justifican la elevada mortalidad pretrasplante⁽¹⁾. Consecuencia de lo anterior, los niños candidatos a TI están en lista de

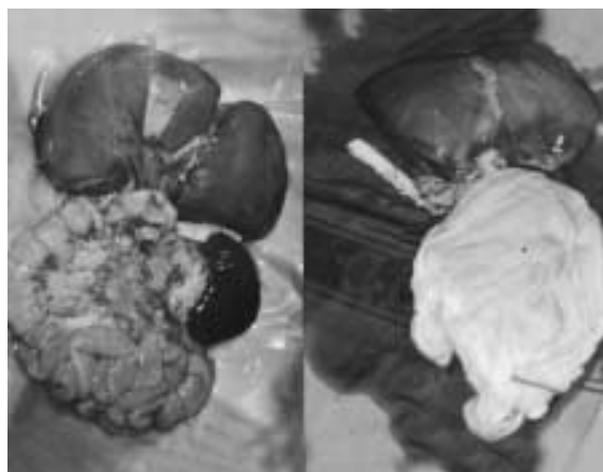


Figura 2. Tinjerto de bloque hígado-intestino tras ser extraído (izquierda). A la derecha, se ha realizado una hepatectomía «ex vivo» de los segmentos laterales del lóbulo derecho.

espera durante prolongados períodos, algo que además de ocurrir en nuestra serie (Tabla I), ha sido también observado en centros con más experiencia⁽⁵⁾. Una dificultad añadida en los niños con síndrome de intestino corto (la mayoría de los candidatos a TI) es lo reducido de su cavidad abdominal, que obliga a utilizar donantes de peso inferior al del receptor, y limita aún más la escasa disponibilidad de donantes. El desarrollo de técnicas de reducción hepática «ex vivo» en el trasplante hepatointestinal⁽⁶⁾, supera esta limitación, ya que permite utilizar donantes de un peso hasta cuatro veces superior al del receptor, incrementando las posibilidades de acceso de los candidatos a trasplante hepatointestinal, que son los niños que con más urgencia lo necesitan, y que por lo general, suelen ser niños de muy bajo peso. Esta técnica nos permitió, en el segundo caso, trasplantar a nuestra enferma de sólo 7 kg de peso, utilizando un donante de 12,5 kg (Fig. 2).

Otro refinamiento técnico interesante y que también hemos utilizado en el segundo trasplante es la inclusión del duodeno y cabeza del páncreas del donante en el injerto⁽⁷⁾. Con la técnica tradicional del trasplante hepatointestinal las complicaciones biliares eran muy frecuentes, ya que era preciso reconstruir la vía biliar mediante una hepático-yeyunostomía usando intestino trasplantado. La inclusión del duodeno y cabeza de páncreas, respetando su vascularización, permite conservar íntegra la vía biliar del hígado trasplantado, y evitar, por tanto, las complicaciones biliares.

Como conclusión, la referencia precoz de los potenciales candidatos a TI, y el uso de técnicas quirúrgicas, unas que disminuyen y la morbilidad del procedimiento, y otras que incrementan las posibilidades de acceso al trasplante, son las dos estrategias que permiten disminuir la elevada mortalidad pretrasplante observada por nosotros y en las series pediátricas, y mejoran los resultados del procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Santamaría M. Trasplante intestinal: presente y futuro. *An Esp Pediatr* 1999;**50**:222-224.
2. Raafat A, Green NJ, Nathavitharana KA, Booth IW. Intestinal microvillus dystrophy: a variant of microvillus inclusion disease or a new entity? *Hum Pathol* 1994;**25**(11):1243-1248.
3. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Can intravenous feeding as the sole means of nutrition support growth in the child and restore weight loss in an adult? An affirmative answer. *Ann Surg* 1969;**169**:974-984.
4. Grant D. *Update on international small bowel transplant registry*. VI International Small Bowel Transplant Symposium, 1999.
5. Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S y cols. Factors impacting the survival of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 1999;**34**(1):27-33.
6. De Ville de Goyet J, Mitchell A, Mayer D y cols. En bloc combines reduced-liver and small bowel transplants. From large donors to small children. *Transplantation* 2000;**69**(4):555-559.
7. Kato T, Romero R, Verzaro R y cols. Inclusion of entire pancreas in the composite liver and intestinal graft in pediatric intestinal transplantation. *Pediatr Transplantation* 1999;**3**:210-214.