

Trasplante intestinal: ¿en qué fase estamos?

A.M. Andrés Moreno, E. Ramos, F. Hernández, J.L. Encinas, N. Leal, M.L. Gámez, L. Martínez, J. Sarriá, M. Molina, E. Martínez-Ojinaga, J. Murcia, E. Frauca, M. Delgado, G. Prieto, M. López Santamaría, J.A. Tovar

*Departamento de Cirugía Pediátrica. Sección de Trasplantes Digestivos. *Servicio de Gastroenterología y Nutrición. **Servicio de Hepatología. ***Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil La Paz, Madrid.*

RESUMEN

Objetivo. Analizar la evolución del trasplante intestinal (TI) desde el inicio del programa.

Material y métodos. Estudiamos retrospectivamente todos los niños con TI (1997-2009): epidemiología, situación previa, técnica quirúrgica, inmunosupresión, resultados, supervivencia y calidad de vida.

Resultados. Realizamos 52 TI (20 intestinal aislado, 20 hepatointestinal, 12 multiviscerales) en 46 niños, edad mediana 32m (rango 7m-19a); peso 12,3 kg (rango 3,9-60); 31 tenían intestino corto, 8 dismotilidad, 5 diarrea intratable y 2 misceláneos. Veintiséis se intentaron adaptar inicialmente, 20 se incluyeron directamente como candidatos. La modalidad de trasplante se modificó durante su espera en 18. Todos recibieron tacrolimus y corticoides requiriendo 5 conversión a sirolimus posteriormente. Seis fallecieron el primer mes por sepsis/fallo multiorgánico (mala situación basal); 13 fallecieron tardíamente; observamos rechazo agudo en 20, rechazo crónico en 3, síndrome linfoproliferativo en 8 (fallecieron 6), y EICH en 5 (fallecieron 3). La supervivencia tras 5 años es del 65,2 % (51,7% el injerto). Desde 2006-2008, la supervivencia a los 6m, 1 y 3 años del paciente/injerto es 88,7/84,1, 81,2/81,2 y 81,2/71,1%, respectivamente. Tras un seguimiento medio de 39 ± 29 meses, todos los pacientes vivos (n=27, 59%) son autónomos digestivos (70% ya sin estoma), están escolarizados, con mínimos ingresos y buena calidad de vida.

Conclusiones. El TI se afianza como alternativa de tratamiento en el fallo intestinal irreversible, con posibilidad de llevar una vida normal. Aunque la supervivencia disminuye a largo plazo, la experiencia ha mejorado nuestros resultados. Estos pacientes requieren un seguimiento estrecho, una vez superado el trasplante, para detectar precozmente posibles complicaciones inmunológicas.

PALABRAS CLAVE: Trasplante intestinal; Niños; Fallo intestinal; Nutrición parenteral.

INTESTINAL TRANSPLANT: IN WHAT PHASE ARE WE?

ABSTRACT

Objective. To analyze the evolution of Small Bowel Transplantation program since the beginning of the program.

Correspondencia: Dra. Ane Miren Andrés Moreno. Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. E-mail: aneandresmo@hotmail.com

Recibido: Agosto 2010

Aceptado: Octubre 2010

Material and methods. All children who underwent intestinal transplantation between 1997 and 2009 were retrospectively reviewed: epidemiological data, status before transplant, surgical technique, immunosuppression, results, survival and long term quality of life were analysed.

Results. Fifty-two intestinal transplants were performed in 46 children (20 isolated bowel, 20 combined liver and intestine, and 12 multivisceral); median age was 32m (range 7m-19a); weight 12,3 kg (range 3,9-60); 31 had short gut syndrome, 8 dysmotility, 5 intractable diarrhea, and two were miscellaneous. Intestinal adaptation was initially attempted in 26 patients, without success, 20 were directly listed for transplant. The modality of transplant was modified in 17 while listed. Baseline immunosuppression consisted of tacrolimus and steroids, although 5 required conversion to Sirolimus later. Six died during the first month, due to sepsis/multiorgan failure (poor status at transplant); 13 died during the long-term follow-up. Acute rejection was seen in 20, chronic rejection in 3, PTLD in 8 (6 died) and GVHD in 5 patients (3 died). Overall survival after 5 years of follow-up is 65,2 % (51,7% for the graft). From 2006 to 2008, overall patient/graft survival at 6 m, 1 and 3 years after transplant is 88,7/84,1, 81,2/81,2 and 81,2/71,1%, respectively. After a median follow-up of 39 ± 29 months, 27 patients are alive (59%), off TPN, (70% had their ostomy taken down), go to school, are scarcely hospitalized and enjoy a good quality of life.

Conclusions. Intestinal transplantation has consolidated itself as a good choice for irreversible intestinal failure, being feasible to achieve a normal life. Although overall survival diminishes over time, the center experience has improved the results. These patients need a very close follow-up, once transplant is over, in order to get an early diagnose of immunological complications.

KEY WORDS: Intestinal transplantation; Children; Intestinal failure; Parenteral nutrition.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de intestino (TI) se ha convertido en una realidad en las dos últimas décadas, gracias en parte a la introducción de algunos inmunosupresores y al desarrollo de las técnicas quirúrgicas⁽¹⁻⁷⁾. El síndrome de intestino corto (SIC) presenta una incidencia creciente en los países desarrollados, debido sobre todo a los avances en neonatología, y constitu-

yen la causa más frecuente de fallo intestinal irreversible. Otras diarreas intratables o enfermedades que cursan con dismotilidad intestinal se diagnostican cada vez con más frecuencia^(8,9). Todo ello unido a la morbilidad que genera una nutrición parenteral prolongada, mayor cuanto menor es la edad del paciente, ha convertido el trasplante de intestino en una solución terapéutica, a veces única, necesaria para la supervivencia de estos pacientes. Los dos primeros trasplantes intestinales en humanos se realizaron en Boston (con hermanos genéticamente idénticos, 1960), aunque los pacientes fallecieron en las primeras 48 horas por necrosis del injerto⁽¹⁰⁾. La paciente con mayor supervivencia tras un trasplante de intestino aislado es una mujer que vive en París y fue trasplantada de niña en el año 1987, conservando aún el injerto inicial⁽¹¹⁾. En 1998, Grant y cols. trasplantan con éxito por primera vez un injerto hepatointestinal en una paciente de 41 años a la que consiguen liberar de la nutrición parenteral y darle de alta hospitalaria, con total autonomía digestiva⁽¹²⁾. Ya hay algunos pacientes que han tenido descendencia y llevan una vida normal⁽¹³⁾. En un Simposio Internacional de Fallo Intestinal Pediátrico y Rehabilitación Intestinal realizado en septiembre de 2008, David Grant y colaboradores aportaban datos recientes: 53 centros habían realizado en algún momento trasplante intestinal pediátrico (TIP); hasta mayo de 2007 se habían realizado 1031 TIP en todo el mundo, siendo la supervivencia del paciente del 80% al año y del 50% a los 5 años. Actualmente, hay 33 centros en el mundo que realizan este tipo de trasplante, la mayoría de ellos en EE.UU. y Europa. El Hospital La Paz ocupaba en el año 2005 el 8º puesto en esta lista (Intestinal Transplant Registry)⁽¹⁴⁾. El objetivo de este trabajo es revisar el Programa de Trasplante Intestinal en nuestro centro desde su inicio en 1997, y autoevaluarnos retrospectivamente mediante comparación con otros centros de mayor experiencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo de los pacientes trasplantados de intestino desde el inicio del programa en 1997 en el Hospital Infantil La Paz. En él revisamos datos epidemiológicos, como edad al trasplante, sexo, peso, procedencia de los pacientes y causa del fallo intestinal. Estudiamos cuánto tiempo transcurrió desde que se realizó la primera evaluación hasta que se incluyeron en lista para trasplante; qué tipo de trasplante (intestinal aislado, hepatointestinal, multivisceral o multivisceral modificado) y si se modificó dicha indicación durante el período incluido en lista de espera; revisamos el tiempo medio transcurrido en lista de espera para trasplante, la mortalidad durante ese tiempo en lista de espera así como la situación del paciente en el momento del trasplante.

Una vez realizado el trasplante, revisamos las complicaciones en el postoperatorio inmediato y a largo plazo; analizamos, asimismo, el tipo de inmunosupresión recibida, y si fue necesario modificarla con el tiempo por efectos secunda-

Tabla I Protocolo de inmunosupresión

| Período | Pacientes | Inducción | Inmunosupresor |
|--------------------------------|-----------|--|---|
| Octubre 1999 - Septiembre 2001 | 3 | Basiliximab ¹ Azatioprina ³ | Tacrolimus vo o iv ² Corticoides ⁴ |
| Octubre 2001 - Abril 2002 | 1 | Basiliximab Sirolimus ⁵ | Tacrolimus vo ² Corticoides ⁴ |
| Marzo 2002 - Abril 2004 | 10 | Basiliximab Azatioprina ³ | Tacrolimus vo ² Corticoides ⁴ |
| Mayo 2004 - Enero 2006 | 10 | Timoglobulina | Tacrolimus vo ² |
| Febrero 2006 - Mayo 2009 | 28 | Basiliximab | Tacrolimus vo ² Corticoides ⁴ |

¹Basiliximab como inductor de inmunosupresor en el día 0 y 4.
²Tacrolimus: dosis inicial de 0,2-0,3 mg/kg/día repartido en 2 dosis (9 y 21 horas).
³Azatioprina durante los tres primeros meses.
⁴6-metil prednisolona: dosis inicial intraoperatoria: bolo 10 mg/kg iv (en 20')
Día 1: 10 mg/kg/día; Día 2: 5 mg/kg/día; Día 3: 4 mg/kg/día;
Día 4: 3 mg/kg/día; Días 5-30: 2 mg/kg/día.
2º-3º mes: 1,5 mg/kg/día; 4º-5º mes: 1 mg/kg/día;
6º mes: 0,75 mg/kg/día; 8º mes en adelante 0,5 mg/kg/día.
⁵Sirolimus: sustituyendo a la azatioprina junto al basiliximab.

rios intolerables (el protocolo de inmunosupresión establecido se detalla en la tabla I), así como el protocolo de manejo intraoperatorio y postoperatorio inmediato en Cuidados Intensivos Pediátricos. Estudiamos la incidencia de complicaciones inmunológicas, como rechazo, enfermedad injerto contra huésped, síndromes linfoproliferativos o citopenias autoinmunes, así como la incidencia de complicaciones infecciosas, víricas y bacterianas. Analizamos la evolución a largo plazo y las frecuencias de ingresos; al final del seguimiento observamos el estado actual de los pacientes, físico y psíquico, si tienen o no cerrada la ostomía, cómo describen su calidad de vida y cuáles son sus curvas de crecimiento.

Los valores se expresan en forma de media \pm desviación estándar en los casos en los que los datos son uniformes, y de mediana (rangos) en aquellos con valores más dispares. El estado en que llegan al trasplante los pacientes se estableció en función de los siguientes criterios: bueno si estaban en su casa en el momento en que le llaman para el trasplante, sin coagulopatía y con un percentil de peso superior al percentil 10, regular si alguno de los criterios anteriores no se cumplía, malo si estaba hospitalizado, malnutrido (<p3) y con coagulopatía en el momento del trasplante.

Calculamos la supervivencia actuarial según Kaplan-Meier. Comparamos los resultados entre las distintas modalidades de trasplante y en función del año en que se realizó el trasplante.

Comparamos nuestros pacientes con indicación para trasplante, regímenes de inmunosupresión y resultados con los

datos publicados por otros centros con más experiencia para evaluar el funcionamiento del programa a largo plazo.

RESULTADOS

Datos epidemiológicos

Desde el inicio del programa en 1997 hasta mayo de 2009 en el Hospital Infantil La Paz se han realizado 52 trasplantes en 46 pacientes, 25 niños y 21 niñas. La mediana de edad al trasplante fue de 32 meses (rango 7 meses-19 años), y la mediana de peso en el momento del trasplante fue de 9,45 kg (rango 3,5-53).

La mayoría de los pacientes procedían de otros hospitales o de diferentes provincias del país, aunque 3 venían de países extranjeros. Solo 7 habían nacido en nuestro Hospital, y seguíamos su evolución desde el inicio. La mediana de intervenciones quirúrgicas realizadas en estos pacientes previo a la primera visita fue de 2,5 (rango 0-8).

Etiología del fallo intestinal

La causa más frecuente del fallo intestinal fue el síndrome de intestino corto, en 31 pacientes (67%): vólvulo neonatal en 8, gastrosquisis en 6, enterocolitis necrotizante en 5, atresia en 5, isquemia intestinal en 3, lesión traumática de la arteria mesentérica superior (AMS) en 2, trombosis de la AMS en 1 y enfermedad de Crohn en 1. Ocho pacientes tenían síndromes diversos que cursaban con dismotilidad intestinal (6 con el diagnóstico de pseudoobstrucción intestinal y 2 enfermedad de Hirschsprung). Cinco pacientes presentaban diarrea intratable (2 displasia microvillositaria, una enfermedad por inclusión a microvellosidades, una enteropatía en penachos y otro paciente una enfermedad mitocondrial con malabsorción secundaria, inadaptable). Dos pacientes presentaban una indicación diferente: un pseudotumor inflamatorio y un tumor desmoide en el contexto de una poliposis cólica familiar o síndrome de Gardner, ambos envolviendo de forma progresiva y fatal la raíz del mesenterio.

Estudio como candidato a trasplante

La primera evaluación como candidato a trasplante fue exhaustiva en todos ellos, incluyendo el diagnóstico, anomalías asociadas, alergias, peso, talla, superficie corporal, grupo sanguíneo, intervenciones quirúrgicas previas, intestino remanente, presencia o no de válvula ileocecal y/o de colon, presencia de estomas o gastrostomía, tiempo de nutrición parenteral, cantidad de nutrición enteral tolerada, número de episodios previos de infecciones por catéteres y etiología, disfunción hepática asociada, signos clínicos y analíticos de hipertensión portal, valoración serológica (CMV, EBV, herpes, hepatitis, otros virus).

Una vez hospitalizado, además de los datos aportados por su hospital de referencia, se les realizaron adicionalmente otros estudios de forma protocolizada: un tránsito digestivo superior, enema opaco y ecografía abdominal. Se les realizó

una valoración nutricional calculando los índices Z (Z-score) para talla y peso, y el índice de masa corporal (IMC). También se realizó una valoración cardiológica de control, con ECG y ecocardiograma, y una valoración neurológica. Los accesos vasculares se estudiaron mediante eco doppler de los grandes vasos (subclavias, yugulares internas, femorales, cava superior e inferior, ilíacas y suprahepáticas), y en casos de difícil acceso, con estudios adicionales como angio TAC o cavografías.

Decisión tras la valoración inicial como candidato

Una vez tenidos en cuenta todos estos parámetros, y tras discusión en una sesión multidisciplinar médico quirúrgica, en 26 se intentó la adaptación intestinal mediante un manejo nutricional adecuado para niños con fallo intestinal, sin éxito; de ellos, en 18 se realizó algún tipo de laparotomía exploradora (39%). Veinte se incluyeron en lista de espera directamente para trasplante intestinal. El tiempo mediano transcurrido desde que se realizó la primera evaluación hasta que se incluyeron en lista para trasplante fue de 9,5 meses (rango 0 días-58 meses).

Situación en el momento del trasplante, tipo de trasplante, intervención quirúrgica

En total se realizaron 52 trasplantes intestinales en 46 niños: 20 intestinal aislado (2 retrasplantes), 20 hepatointestinal (2 retrasplantes) y 12 multiviscerales, siendo 1 de ellos multivisceral modificado, sin hígado pero con estómago (2 retrasplantes); la modalidad de trasplante se modificó durante su espera en 17, pasando de intestinal aislado a hepatointestinal o multivisceral, por evolución del fallo hepático. La mediana de meses que transcurrieron en lista de espera para trasplante fue de 7,2 meses (rango 1 día-36 meses). La mortalidad en lista de espera de nuestro hospital para los niños que esperan un injerto hepatointestinal o multivisceral, en un estudio realizado desde enero del 2004 hasta 2008, fue de 450 fallecidos por cada mil expuestos por año de exposición (datos no publicados). La situación en el momento del trasplante para nuestros pacientes era buena en 16, regular en 7 y mala en 23.

La técnica quirúrgica en el Hospital La Paz se ha descrito previamente^(15,16).

Complicaciones postoperatorias en el primer mes

Seis presentaron complicaciones en el postoperatorio inmediato (hasta un mes del trasplante) y fallecieron por sepsis/fallo multiorgánico; eran niños con muy mala situación basal y coagulopatía grave, que no toleraron el trasplante; dos de ellos fallecieron durante el trasplante, uno de ellos con fallo hepático y la otra niña tenía una malnutrición grave y presentaba anomalías asociadas de tipo cardíaco y neurológico. El manejo en UCI se realizó de acuerdo con nuestro protocolo. Algunas de las complicaciones en el postoperatorio inmediato de niños fueron sangrado digestivo (n= 5, 1 precisó laparotomía exploradora urgente), úlcera de boca anastomótica (n=1), obstrucción intestinal que requirió revi-

sión quirúrgica (n=1), vólvulo de la ileostomía con obstrucción intestinal secundaria tras la primera endoscopia de control (n=1) y fallo hepático fulminante tras un trasplante hepatointestinal que precisó trasplante hepático de rescate en las primeras 48 horas (n= 1).

Complicaciones postoperatorias a largo plazo

Trece pacientes fallecieron tardíamente tras una mediana de 5 meses tras el trasplante tras haber sido dados de alta en Cuidados Intensivos (rango 33 días- 833 días); 2 a causa de una enfermedad de injerto contra huésped (EICH), 5 a causa de un síndrome linfoproliferativo postrasplante (dos presentaron linfoma no Hodgkin de alto grado, y 3 fallecieron por síndromes linfoproliferativos secundarios a infección por virus de Epstein Barr); las complicaciones inmunológicas se detallan más adelante. Una niña falleció por una hemorragia intracraneal tras un retrasplante que se había realizado por rechazo agudo exfoliativo del injerto inicial; otro paciente falleció en el postoperatorio de un cierre de ileostomía, debido a una sepsis. Otros cuatro pacientes fallecieron por infecciones: una neumonitis grave asociada a neumotórax, una sepsis secundaria a infección de una vía central, una hemorragia pulmonar y un fallo multiorgánico secundario a una sepsis.

Inmunosupresión

Todos los pacientes recibieron tacrolimus como inmunosupresión de base, comenzando el inhibidor de la calcineurina a las 24 horas del trasplante, en la mayoría de casos asociado a una pauta decreciente de corticoides y mantenida finalmente a una dosis de 0,5 mg/kg/día (ver tabla I).

Durante el momento del desclampaje y reperusión del injerto en quirófano, la mayoría de los pacientes recibieron un bolo de 6 metil-prednisolona o Urbason® (10 mg /kg), además de un tratamiento inmunosupresor de inducción, variando este dependiendo de la época en que se realizó el trasplante (basiliximab, azatioprina, sirolimus, timoglobulina, ver tabla I). Todas estas modificaciones se realizaron siguiendo los protocolos empleados en otros centros con más experiencia^(7,17) o basándonos en nuestros propios resultados. En 5 casos fue necesario convertir el tacrolimus por otro inmunosupresor debido a efectos adversos de este, como la nefropatía encontrada en un caso o citopenias de origen autoinmune en 4 pacientes. En todos ellos, el fármaco elegido fue Sirolimus o Rapamune®, mejorando la función renal y solucionando el proceso hemolítico en algunos casos. Otros inmunosupresores empleados en el manejo de estos pacientes por motivos diversos fueron el Rituximab® o anti-CD20 en casos con citopenias autoinmunes; en algunos casos de enfermedad de injerto contra huésped, se emplearon con más o menos éxito, como se expone más adelante, Infliximab® o anti TNF, Alefacept®, Mofetil Micofenolato o Cell Cept® Tacrolimus tópico, Alemtuzumab o Campath®, Basiliximab o Simulect® modificando la pauta cuando fue necesario por efectos secundarios intolerables.

Retrasplante

Cinco niños fueron retrasplantados durante el seguimiento después de una mediana de 8 meses tras el primer trasplante (rango 3-15 meses) por rechazo crónico o agudo exfoliativo. Cuatro habían recibido inicialmente un injerto intestinal aislado, y fueron retrasplantados con otro intestino aislado en dos casos, un hepatointestinal en uno y un multivisceral en otro. En todos ellos se realizó enterectomía previo al segundo trasplante, por resultar un foco séptico para el paciente. Los cuatro viven, excepto una niña que estando previamente bien, falleció por una hemorragia cerebral, aunque uno se trasplantó nuevamente con un tercer injerto multivisceral por rechazo crónico (actualmente está autónomo) y otro paciente está en lista de espera para ser nuevamente trasplantado por tercera vez. La quinta paciente, que había recibido previamente un injerto hepatointestinal en bloque fue retrasplantada 4 meses después con la misma modalidad de trasplante por rechazo crónico, pero falleció tras 5 meses del segundo trasplante por una enfermedad injerto contra huésped.

Complicaciones inmunológicas

La incidencia de complicaciones inmunológicas en los 46 niños trasplantados fue del 65%, entendiendo por estas rechazo, síndrome linfoproliferativo o enfermedad de injerto contra huésped (n=30). De estos, 27 superaron el primer mes postoperatorio. Diecinueve niños presentaron al menos un episodio de rechazo agudo (41%), tras una mediana de 12 días después del trasplante (rango 3-98 días, cinco de ellos durante el primer mes): 10 intestino aislado (50%), 6 hepatointestinal (30%) y 3 multivisceral (25%); el rechazo se trató con corticoides como tratamiento de elección, siendo eficaces en la mayoría de los casos. Dos niños presentaron rechazo crónico y 3 rechazo agudo exfoliativo, siendo diagnosticados como tal tras una mediana de 407 días (rango 26-870 días) tras el trasplante. En estos casos se indicó el retrasplante.

Veinte niños eran EBV+ antes del trasplante y 7 niños presentaron una primoinfección por VEB en el postoperatorio tras una mediana de 6 meses (rango 14 días-2,5 años) tras el trasplante. De ellos, 6 desarrollaron un síndrome linfoproliferativo (13%) (2 intestinales aislados y 4 hepatointestinales), de origen amigdalal/ adenoideo (n=3), pulmonar (n=1) y cervical (n=2), que se trató con cirugía en aquellos susceptibles, y Rituximab como tratamiento de elección. De ellos, fallecieron 4 (67%). Otros 2 niños presentaron un linfoma no Hodgkin de alto grado no relacionado con el VEB y se trataron con corticoides y ciclofosfamida, sin éxito. Uno de ellos presentaba una enfermedad de injerto contra huésped simultáneamente, desarrolló un linfoma cutáneo de células T a los 33 días del trasplante multivisceral asociado a un empeoramiento brusco respiratorio que precisó ingreso en Cuidados Intensivos y ventilación mecánica; se inició quimioterapia para linfomas de alto riesgo, pero el paciente falleció a los 5 días del diagnóstico.

Cinco niños (incluido este niño con el linfoma) presentaron durante el seguimiento a largo plazo una enfermedad de

injerto contra huésped (11%) tras una mediana de 47 días (rango 16 días-1 año) tras el trasplante (1 hepatointestinal, 4 multiviscerales, uno de ellos modificado). El tratamiento inicial fueron corticoides a una dosis de 2 mg/kg y reducción de la inmunosupresión, lo cual fue efectivo solo en un paciente inicialmente. Tres de los 5 niños fallecieron. De los dos restantes, un paciente respondió al tratamiento con corticoides, aunque de forma simultánea presentó una infección por citomegalovirus en el colon nativo afectado por la enfermedad de injerto contra huésped, lo cual retrasó la curación; y una paciente superó la enfermedad que se asociaba a una anemia autoinmune severa, tras suspender el Tacrolimus y sustituirlo por Sirolimus, y otros múltiples intentos terapéuticos, y actualmente se encuentra de alta, autónoma, aunque se diagnosticó de tuberculosis, enfermedad por la cual está siendo tratada de forma ambulatoria.

Siete pacientes presentaron durante el seguimiento citopenias de origen autoinmune, 3 tenían exclusivamente la serie roja afectada (uno de ellos en el contexto de EICH), 3 tenían las tres series afectadas y 1 presentaba trombopenia aislada. Se identificaron crioprecipitinas IgM y anticuerpos IgG en 2 y 6 pacientes, respectivamente. En dos pacientes se observó proliferación del virus de Epstein Barr, uno de ellos presentaba incluso síndrome linfoproliferativo postrasplante. También se observó la replicación del Parvovirus y del CMV en dos pacientes. Todos ellos se trataron inicialmente con gammaglobulina intravenosa y corticoides. Se redujeron asimismo las dosis de Tacrolimus precisando conversión al Sirolimus. Debido a la escasa respuesta de este tratamiento, 5 recibieron además Rituximab, respondiendo 4 a este favorablemente. Un paciente falleció debido a una infección por *Pneumocystis carinii*.

Seguimiento a largo plazo y frecuencias anuales de ingresos; estado actual de los pacientes

De los 27 pacientes trasplantados vivos (59%), y tras un seguimiento medio de 39 ± 29 meses, 26 presentan una evolución favorable, con una media de 1-2 deposiciones al día, y realizan una vida normal. Un paciente está en lista de espera para recibir su tercer trasplante. Veintitrés tienen autonomía digestiva, y cuatro requieren un suplemento parenteral: dos pacientes fueron trasplantados en los últimos seis meses y presentan algunos episodios de deshidratación, por lo que requieren un apoyo nutricional por vía parenteral, pero se espera que alcancen la autonomía digestiva en los próximos meses, ayudados por el cierre de ileostomía. El cuarto paciente ha permanecido libre de nutrición parenteral durante dos años tras el trasplante, pero presenta una disfunción del injerto, con diarrea abundante y alteraciones analíticas, aunque no le afecta en su vida normal ni a la ganancia de peso, por lo que decidimos recientemente iniciar un suplemento parenteral para la corrección metabólica.

El 70% de los pacientes (n=19) ya tienen cerrada la ileostomía. Cuatro están pendientes del cierre, porque el trasplante se realizó recientemente, y en otros 4 no se ha cerrado aún,

ya que presentan una enfermedad de Hirschsprung, una malformación anorrectal, una estenosis rectal, respectivamente, y requieren un procedimiento quirúrgico más complejo para restablecer la continuidad digestiva, y en un caso el paciente está en espera de ser retrasplantado. En un paciente tuvimos que rehacer la ileostomía temporalmente tras el cierre por presentar una enfermedad injerto contra huésped con afectación del colon nativo asociado a una infección localizada en la misma área por CMV, y presentaba un tenesmo y diarrea intolerables.

La edad media actual de nuestros pacientes trasplantados vivos es de 10 ± 6 años. Excepto 4 pacientes que son menores de 4 años, todos los demás están escolarizados y realizan una vida normal. Cinco pacientes son mayores de edad y se encuentran actualmente trabajando o cursando sus estudios universitarios, tienen pareja y hacen una vida normal. La frecuencia de ingresos hospitalarios disminuye con la edad y es menor de 1 al año. Los 5 pacientes que presentan trastornos de la conducta alimentaria son menores de 5 años, y fueron niños que no comieron nunca por boca previo al trasplante. Son también los de menor edad los que ingresan con mayor frecuencia por cuadros fundamentalmente virales.

Los pacientes acuden a revisión de forma periódica a Consultas Externas cada 3-6 meses una vez han superado el año del trasplante, en las que se realiza medición de los niveles del inmunosupresor que reciben, y se comprueba el desarrollo ponderal así como la situación digestiva; así mismo se pregunta por la calidad de vida y se intentan abordar los problemas desde un punto de vista multidisciplinar.

Análisis de la supervivencia y análisis estadístico de los datos presentados

La supervivencia global de nuestra serie fue del 60%: 83% para el trasplante de intestino aislado, 39% hepatointestinal y 50% para el multivisceral. La supervivencia actuarial según Kaplan-Meier, para 120 meses de seguimiento, tanto global como estratificada según modalidad de trasplante, se puede ver en las figuras 1 y 2.

La supervivencia tras 5 años es del 65,2 % (51,7% la del injerto). Desde 2006-2008, la supervivencia a los 6 m, 1 y 3 años del paciente/injerto es 88,7/84,1; 81,2/81,2 y 81,2/71,1%, respectivamente.

DISCUSIÓN

El trasplante de intestino se ha establecido como solución terapéutica al fallo intestinal irreversible en las dos últimas décadas, obteniendo resultados de supervivencia que mejoran conforme avanzamos en el tiempo y se incrementa la experiencia de los centros que lo realizan. Actualmente, se encuentran 33 programas en funcionamiento a nivel mundial, que centralizan los casos; sin embargo, el número de trasplantes por año no excede de 50 incluso en los centros con mayor volumen, lo que ha obligado a la realización de un Registro

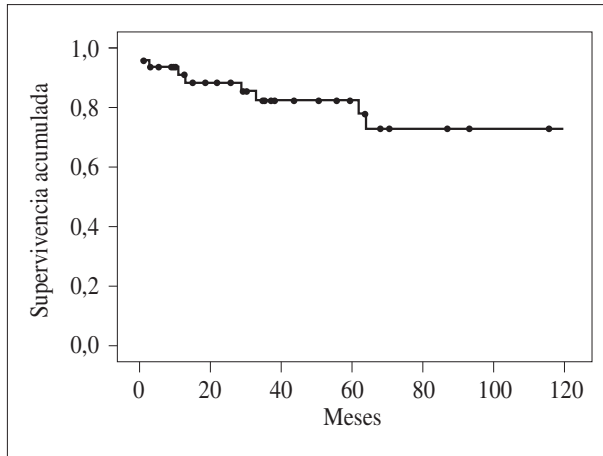


Figura 1. Supervivencia actuarial de Kaplan-Meier global.

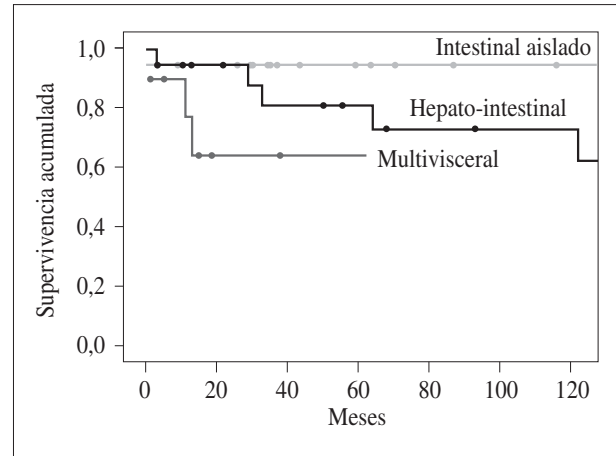


Figura 2. Supervivencia actuarial de Kaplan-Meier estratificada en función de la modalidad de trasplante.

Internacional de Trasplante de Intestino (www.intestinaltransplant.org), que permite actualizar las cifras de supervivencia y los avances en general de esta disciplina.

El programa de TI en el Hospital La Paz fue acreditado en 1997 aunque no se realizó el primer trasplante hasta dos años más tarde; desde entonces se han realizado un total de 52 trasplantes en 46 pacientes, con unas cifras crecientes de actividad conforme han sido referidos niños de distintos centros del país, aunque manteniéndose estable en torno a unos 6-10 trasplantes por año en los últimos años.

Cuando comparamos nuestra actividad con la de otros programas a nivel internacional, nuestra supervivencia no difiere de la publicada por otros centros, siendo esta superior al 80% durante el primer año y disminuyendo al 60% a largo plazo, tras un seguimiento de 10 años^(7,18). La inclusión en lista de espera para trasplante de forma temprana y el seguimiento de los niños con fracaso intestinal desde el diagnóstico, así como la sospecha de que este pueda ser irreversible, ha permitido que los pacientes lleguen en mejor estado al trasplante, gracias al perfeccionamiento del cuidado de los accesos venosos y a la más cuidadosa composición de la nutrición parenteral, preservando al hígado de la colestasis secundaria en lo posible, entre otras causas⁽¹⁹⁾. Esta mejor situación en el momento del trasplante ha mejorado drásticamente nuestras cifras de supervivencia a corto plazo.

Por el contrario, las complicaciones y resultados a largo plazo del trasplante intestinal resultan todavía frustrantes pese a la mejoría con respecto a épocas iniciales⁽¹⁴⁾ e, independientemente de la experiencia del centro, las causas inmunológicas son las mayores responsables de la mortalidad una vez superada la fase inicial. Los mecanismos inmunológicos por los que se produce el rechazo o la enfermedad de injerto contra huésped no están claramente entendidos, lo cual obliga al tratamiento empírico en algunas ocasiones, cuando los fármacos de primera elección, como son los corticoides, no consiguen frenar el proceso. En nuestra serie obtuvimos una inci-

dencia similar a la de centros con mayor experiencia; obtuvimos una tasa inferior de rechazo agudo tras el primer mes, aunque tampoco desdeñable, que se resolvió en la mayoría de los casos con corticoides y aumento de los niveles del tacrolimus; esto quizá fue debido a la mayor inmunosupresión que recibieron nuestros pacientes, por temor al rechazo, evidente cuando comparamos nuestros protocolos con los de otros centros⁽²⁰⁾. Por el contrario, esta situación provocó un discreto aumento de la incidencia de la enfermedad de injerto contra huésped (11%) con respecto a otros grupos^(21,22) y de los síndromes linfoproliferativos (17%)⁽²³⁾, ya fueran dependientes o no del virus de Epstein Barr (13%). La distribución de estas complicaciones en función de la modalidad de trasplante sí coincidió enteramente con las previamente publicadas, siendo el rechazo agudo y crónico más prevalente en los receptores de un intestino aislado y el EICH más común en aquellos con injertos compuestos, especialmente el multivisceral⁽²¹⁾. Estos enigmas han motivado a la investigación en algunos centros, dirigidos sobre todo a la búsqueda de mecanismos celulares y moleculares implicados con repercusión terapéutica⁽⁷⁾ y al estudio de la tolerancia inmunológica, con el fin de intentar reducir los efectos derivados de la inmunosupresión⁽²³⁾.

En España, hay algunos proyectos de investigación en marcha en el área del trasplante intestinal, aunque sería necesaria más financiación para poder estudiar los mecanismos inmunológicos, con vistas a diseñar estrategias terapéuticas con mayor rigor científico. Por otro lado, los recursos disponibles para el correcto seguimiento de estos pacientes, que generalmente residen en ciudades distintas del centro de trasplante, son también insuficientes y el coste para el paciente que recibe un trasplante intestinal es con frecuencia muy elevado, respecto a alojamiento, viajes, bajas laborales de los padres... En este aspecto, deberían afrontarse estas dificultades desde la administración, como se realiza en otros hospitales internacionales.

Pese a todas estas dificultades, 27 pacientes estaban vivos al final del seguimiento y en ellos, la búsqueda de la calidad de vida se ha convertido en nuestro objetivo primordial, a diferencia de épocas iniciales. Todos ellos se encuentran escolarizados y refieren llevar una vida totalmente normal, sin considerarse diferentes con respecto a sus amigos. Pese a ello, los trastornos de la conducta alimentaria son frecuentes, especialmente en niños menores de 5 años que nunca han comido por vía oral y requieren una prolongada terapia conductual y educacional; futuros trabajos nos dirán si esta ha sido efectiva, ayudada por el paso del tiempo y el desarrollo psíquico del paciente. También cabe señalar los trastornos de la conducta observados en algunos pacientes, debido a los largos periodos de hospitalización, la actitud de los padres frente al niño enfermo, quien aprende a demandar toda su atención, especialmente los más pequeños y el miedo al futuro, en aquellos casos de mayor edad, entre otras. Todo ello sugiere que el seguimiento de estos pacientes debe ser llevado por un equipo multidisciplinar que abarque todas las dimensiones de la persona, físicas y psíquicas, con el fin de conseguir una buena calidad de vida.

Como conclusión, el TI se consolida como alternativa de tratamiento en el fallo intestinal irreversible, con posibilidad de llevar una vida normal. Aunque la supervivencia disminuye a largo plazo, la experiencia ha mejorado nuestros resultados. En España, obtuvimos resultados equiparables a los de otros centros de referencia. Estos pacientes requieren un seguimiento estrecho, una vez superado el trasplante, para detectar precozmente posibles complicaciones inmunológicas. En un futuro, serán necesarios nuevos trabajos enfocados en la calidad de vida de estos pacientes una vez superen estas barreras. Es necesario fomentar la investigación en el ámbito clínico y experimental con vistas a descubrir algunos de los enigmas que todavía ensombrecen la supervivencia a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abu-Elmagd KM. Intestinal transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: current consensus, rewarding outcomes, and practical guidelines. *Gastroenterology*. 2006; 130(2 Suppl 1): S132-7.
2. Fishbein TM. The current state of intestinal transplantation. *Transplantation*. 2004; 78(2): 175-8.
3. Freeman RB Jr, et al. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant*. 2007; 8(4 Pt 2): 958-76.
4. Gupte GL, et al. Is this really the current status of small bowel transplantation in the UK? *Gut*. 2006; 55(6): 903.
5. Hauser GJ, et al. Pediatric intestinal and multivisceral transplantation: a new challenge for the pediatric intensivist. *Intensive Care Med*. 2008; 34(9): 1570-9.
6. Kaufman SS, et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001; 5(2): 80-7.
7. Bond GJ, et al. Evolutionary experience with immunosuppression in pediatric intestinal transplantation. *J Pediatr Surg*. 2005; 40(1): 274-9; discussion 279-80.
8. Goulet O, et al. Intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 20.
9. Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterology* 2006; 130(2 Suppl 1): S16-28.
10. Alican F, et al. Intestinal transplantation: laboratory experience and report of a clinical case. *Am J Surg*. 1971; 121(2): 150-9.
11. Ruemmele FM, et al. Seventeen years after successful small bowel transplantation: long term graft acceptance without immune tolerance. *Gut*. 2006; 55(6): 903-4.
12. Grant D, et al. Successful small-bowel/liver transplantation. *Lancet*. 1990; 335(8683): 181-4.
13. Armenti VT, et al. Pregnancy after transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008; 22(4): 223-40.
14. Grant D, et al. 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg*. 2005; 241(4): 607-13.
15. Lopez Santamaria M, Hernandez Oliveros F. Indications, techniques and outcomes of small bowel transplant. *Nutr Hosp*. 2007; 22 (Suppl 2): 113-23.
16. Lopez-Santamaria M, et al. Intestinal transplantation in children: differences between isolated intestinal and composite grafts. *Transplant Proc*. 2005; 37(9): 4087-8.
17. Tzakis AG, et al. The Miami experience with almost 100 multivisceral transplants. *Transplant Proc*. 2006; 38(6): 1681-2.
18. Nishida S, et al. Ninety-five cases of intestinal transplantation at the University of Miami. *J Gastrointest Surg*. 2002; 6(2): 233-9.
19. Lopushinsky SR, et al. The optimal timing of intestinal transplantation for children with intestinal failure: a Markov analysis. *Ann Surg*. 2007; 246(6): 1092-9.
20. Reyes J, et al. Intestinal transplantation under tacrolimus monotherapy after perioperative lymphoid depletion with rabbit anti-thymocyte globulin (thymoglobulin). *Am J Transplant* 2005; 5(6): 1430-6.
21. Kato T, et al. Intestinal and multivisceral transplantation in children. *Ann Surg*. 2006; 243(6): 756-64; discussion 764-6.
22. Mazariegos GV, et al. Graft versus host disease in intestinal transplantation. *Am J Transplant*. 2004; 4(9): 1459-65.
23. Abu-Elmagd KM, et al. Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance. *Transpl Int*. 2009; 22(1): 96-109.