

Trasplante hepático pediátrico

V. Ibáñez Pradas¹, M. Cortés Cerisuelo², E. Montalvá Orón¹

¹Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. ²Liver and Intestinal Transplant Surgical Service Unit. King's College Hospital. Londres.

INTRODUCCIÓN

A diferencia de otros campos del trasplante de órganos sólidos donde los pacientes pediátricos se han beneficiado de los avances obtenidos en la población adulta, la historia del trasplante hepático (TH) guarda una estrecha relación con la población infantil, no solo porque el primer caso en el que Thomas Starzl⁽¹⁾ intenta el procedimiento fuera un niño –un paciente de tres años afecto de atresia de vías biliares–, sino porque opciones como el donante vivo o el *split liver*, que han permitido aumentar el *pool* de órganos a nivel mundial, son consecuencia de la reducción hepática introducida por Bismuth⁽²⁾ en los años 80 precisamente para hacer frente al problema que suponía conseguir órganos adecuados para los pacientes pediátricos.

Desde entonces han sido muchos los refinamientos técnicos, perioperatorios y los avances en la inmunosupresión que han consolidado el trasplante como el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad hepática terminal con esperanza de vida <1 año, fallo hepático agudo, tumores hepáticos no reseables o enfermedades metabólicas de origen hepático, mejorando la supervivencia a corto y largo plazo⁽³⁾.

En nuestro país se trasplantan en torno a 60 pacientes/año en cinco centros principales (Tabla I), si bien esta cifra es ligeramente superior si se consideran el resto de las unidades de trasplante nacionales debido a que, de forma esporádica, también realizan trasplantes en adolescentes (<18 años). El TH en niños tiene una distribución bimodal: en lactantes y niños por debajo de los 2 años su principal indicación es la atresia de vías biliares y las enfermedades metabólicas rápidamente progresivas (hemocromatosis neonatal, tirosinemia). En el

segundo grupo, de mayor edad, son las metabolopatías, el fallo hepático fulminante y la cirrosis las principales indicaciones del TH (Fig. 1)⁽⁴⁾.

Sus resultados, de forma global, son superiores a los del adulto, con una supervivencia a 5 años (S5) del injerto y del paciente en el rango del 85 y 95% respectivamente^(5,6). Estos resultados varían en función del grupo de edad (mayor riesgo en <2 años), etapa histórica y diagnóstico. En el histórico de resultados (1991-2019) se aprecian tres grupos pronósticos: en un extremo, los pacientes con enfermedades colestásicas y metabólicas, con S5 del paciente >90%; los pacientes con fallo agudo y cirrosis, con S5 sobre el 70%; y, finalmente, los pacientes con hepatocarcinoma (14 casos), con S5 del 54%⁽⁷⁾.

A pesar de su consolidación, el TH pediátrico presenta problemas logísticos y clínicos específicos que le diferencian del TH en adultos, precisamente en una población en la que el procedimiento tiene la máxima justificación dada la vulnerabilidad de los pacientes y los años de vida ganados⁽⁸⁾. En esta revisión pretendemos abordar algunas de sus particularidades, con especial atención a los datos generados en nuestro medio y disponibles a través de las memorias anuales de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)⁽⁹⁾ y del Registro Español de Trasplante Hepático⁽¹⁰⁾.

Tabla I. Actividad en España por centro.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Reina Sofía	8	10	7	8	9	6
Vall d'Hebron	13	16	10	15	19	18
La Fe	7	5	6	6	10	11
La Paz	32	22	19	32	32	36
12 de Octubre	4	2	1	2	3	0
Total	64	55	43	63	73	71

Fuente: ONT.

DOI: 10.54847/cp.2022.01.01

Correspondencia: Dr. Vicente Ibáñez Pradas.

E-mail: ibanez_vic@gva.es

Recibido: Noviembre 2021

Aceptado: Noviembre 2021

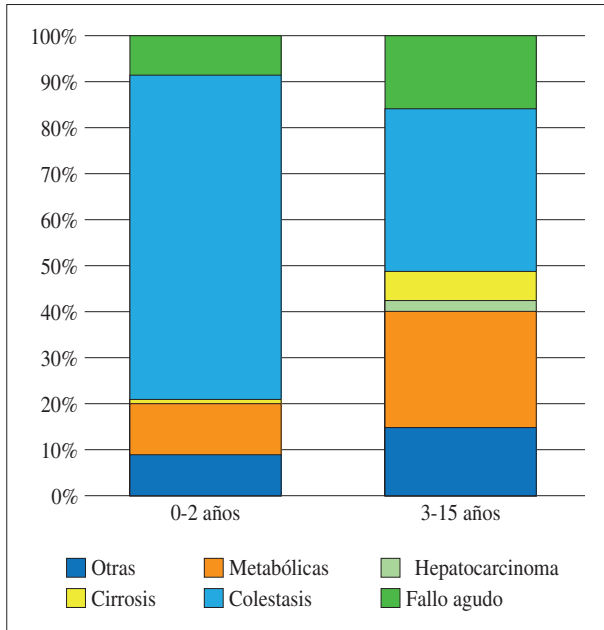


Figura 1. Distribución porcentual de las indicaciones de TH pediátrico en España (1984-2019). No se incluye el hepatoblastoma como categoría independiente.

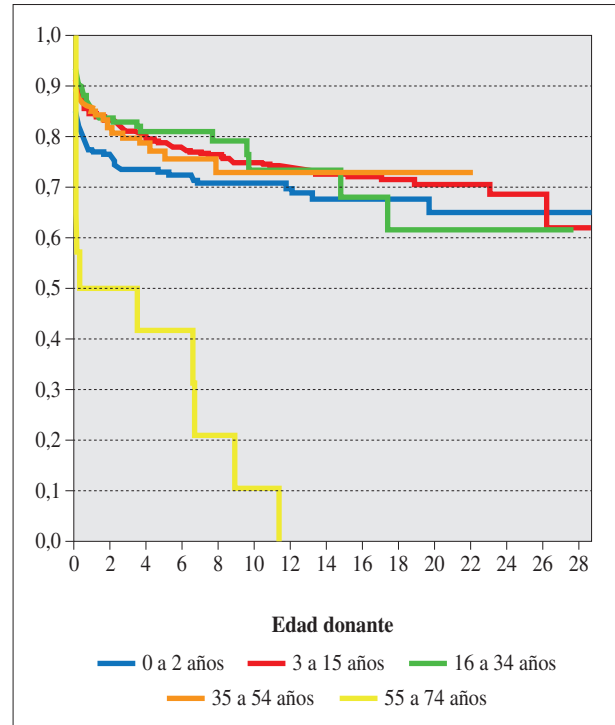


Figura 2. Supervivencia del injerto en función de la edad del donante (1991-2019). Fuente: ONT.

ESCASEZ RELATIVA DE DONANTES

En el trasplante pediátrico los requisitos a cumplir por el potencial donante son superiores al adulto. Actualmente la edad media de los donantes en España es de 59 años y, a pesar de que el hígado conserva de forma permanente su capacidad de regeneración, esta se reduce significativamente a partir de los 40 años. En la práctica, los donantes añosos ofrecen peores resultados (Fig. 2), por lo que, si las circunstancias del receptor lo permiten, no son de elección para los pacientes pediátricos.

Los donantes pediátricos (hasta los 18 años) suponen solo el 2,2% del total. Si ampliamos el rango hasta los 29 años, en 2020 se generaron 90 donantes para un total de 114 pacientes en lista de espera. La donación pediátrica es especialmente compleja; primero, por la baja mortalidad infantil en España, y segundo, porque la tasa de donación en niños es inferior a la de la población adulta: para pacientes en muerte encefálica (ME), el 56% de los adultos se transforman en donantes frente al 42% de los fallecidos pediátricos⁽¹¹⁾. Esta desventaja se extiende a una nueva modalidad de donación, la donación en asistolia controlada (DAC) (Tabla II)⁽¹²⁾. Desde 2010 a 2019 se registraron 294 donantes pediátricos eficaces, pero solo el 3,7% fueron DAC. La DAC, que ya supone el 26,9% del total de los donantes en nuestro país, ha tenido un efecto directo sobre los pacientes adultos, que han visto reducido el tiempo en lista de espera. Este efecto no se ha producido en la población pediátrica (Fig. 3).

Se estima que la DAC pediátrica podría incrementar el global de donación en España en un 20-58%⁽¹³⁾, pero su implantación todavía es limitada, posiblemente como conse-

cuencia tanto de los problemas éticos que suscita como por la necesidad de un protocolo de actuación específico.

Un último problema respecto a la DAC tiene que ver con el tipo de extracción. Se han descrito dos modalidades: la primera requiere la canulación *premortem* del donante para, tras los 5 minutos en asistolia (tiempo de observación de paro circulatorio necesario para certificar la muerte, según el Real Decreto 1723/2012)⁽¹⁴⁾, iniciar la reperfusión de los órganos abdominales mediante ECMO (perfusión regional normotérmica *post mortem*, PRNP); la segunda es la denominada “súper rápida”, en la que debe iniciarse la perfusión con soluciones de preservación en un tiempo inferior a los 5 minutos tras decretarse el fallecimiento para minimizar así el riesgo de colangiopatía isquémica. Los resultados de la donación bajo PRNP son superiores a la extracción súper rápida, con cifras de fallo primario del injerto y colangiopatía isquémica claramente inferiores. Por este motivo, y tras una reunión nacional de consenso celebrada en 2018, se adoptó la PRNP como método de elección para la obtención de órganos en DAC⁽¹⁵⁾. Sin embargo, esta recomendación deja fuera a los donantes pediátricos con peso inferior a 30 kg (no es un límite absoluto). En estos casos, el menor tamaño de los vasos femorales hace que la vía preferente de la canulación ECMO sea cervical (carótida y yugular derecha), lo que complica la interrupción del flujo cerebral, que debe quedar excluido de la reperfusión *post mortem*. Por vía femoral es suficiente con introducir un balón de Fogarty por la femoral contralateral

Tabla II. Clasificación de Maastricht modificada para donantes en asistolia.

Categoría 1. No controlado	Parada cardiorrespiratoria no presenciada, sin resucitación	1a: fuera del hospital 1b: en el hospital
Categoría 2. No controlado	Parada cardiorrespiratoria presenciada con resucitación infructuosa	2a: fuera del hospital 2b: en el hospital
Categoría 3. Controlado	Parada cardiorrespiratoria esperada tras retirada programada del soporte vital	
Categoría 4. No controlado/controlado	Paro cardíaco en muerte encefálica	

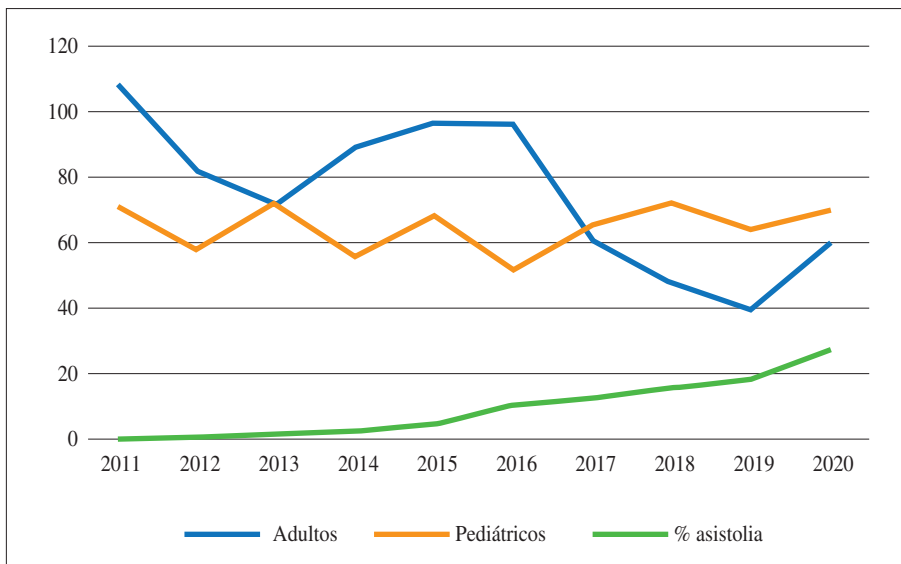


Figura 3. Días en lista de espera (mediana) respecto al porcentaje de donantes en asistolia. Fuente: ONT.

hasta la aorta torácica, pero con el acceso cervical la oclusión cerebral requeriría, además de la ligadura de las arterias carótida y subclavias izquierdas, la ligadura de la arteria subclavia derecha proximal a la salida de la arteria vertebral. Queda, pues, a criterio del equipo quirúrgico el tipo de extracción. La extracción súper rápida como alternativa requerirá de un equipo quirúrgico entrenado que sea capaz de iniciar la reperfusión de los órganos abdominales en un tiempo mínimo.

Actualmente, para un niño en lista de espera la probabilidad de recibir un órgano durante el año de su inclusión se sitúa en torno al 60%, una cifra similar a la población adulta (Fig. 4), pero la mediana de días en espera (>60 días) es superior a la de los pacientes adultos (Fig. 3). Estos datos contrastan con el hecho de que la población infantil representa solo el 5% del total en lista: entre 83 y 114 pacientes/año en el periodo 2015-2020. En ese mismo periodo, la mortalidad en espera de trasplante osciló entre el 1,8 y el 6%. Aunque la ONT no desglosa esta cifra por rangos de edad pediátrica, no existen motivos para dudar de que en los menores de un año, y al igual que en otros países, la mortalidad en este subgrupo estará en torno al 10%⁽¹⁶⁾ dada la especial dificultad para encontrar un órgano del tamaño adecuado y la dificultad del manejo perioperatorio.

MAYOR USO DE INJERTOS PARCIALES

Los pacientes pediátricos son los principales receptores de injertos parciales, lo que aumenta la complejidad tanto de la donación como del trasplante (Fig. 5). En España, para los pacientes entre 0-2 años los injertos parciales suponen 2/3 del total, siendo el predominante el procedente de donante vivo (29,3%), seguido del reducido (23,2%) y el Split (12,8%). En el grupo entre 3-15 años los porcentajes se invierten, con solo 1/3 de injertos modificados (18,2% reducidos, 8,2% donante vivo y 6,2% Split).

El denominado *split liver* genera dos injertos trasplantables a partir de un donante óptimo, utilizando generalmente el segmento lateral izquierdo (SLI, lóbulos II y III) para el paciente pediátrico, y el lóbulo derecho ampliado (segmentos IV-VIII +/- I) para el receptor adulto. Hasta el año 2019⁽¹⁷⁾, en el que la ONT establece de forma oficial y consensuada la asignación a la lista de espera pediátrica de los injertos procedentes de donantes con edad ≤35 años, la decisión de ceder parte del órgano quedaba a criterio del equipo que generaba el donante. Esto daba lugar a reticencias, ya que se sustituía un órgano de buena calidad por dos que podían ser subóptimos si aparecían complicaciones durante la partición. Una opción

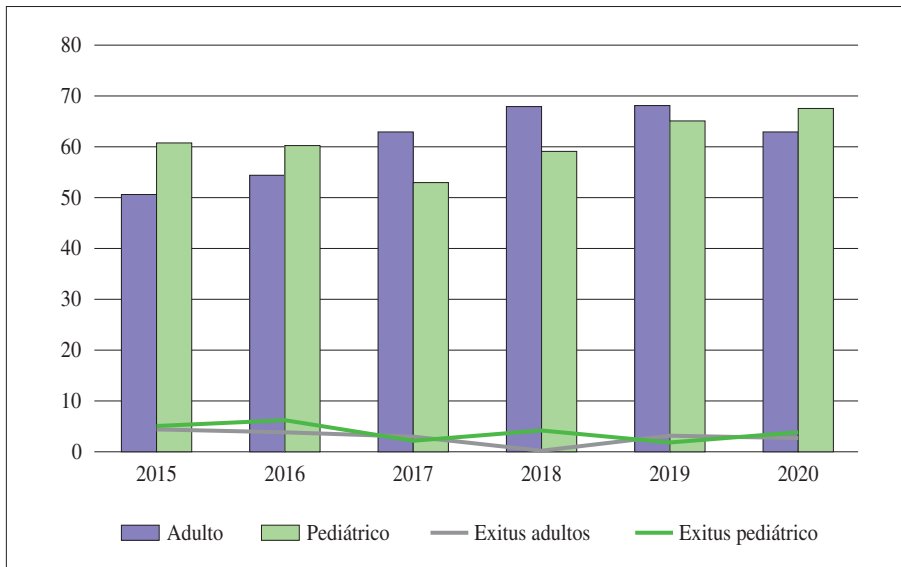


Figura 4. Probabilidad de trasplante y de exitus en lista de espera. Fuente: ONT.

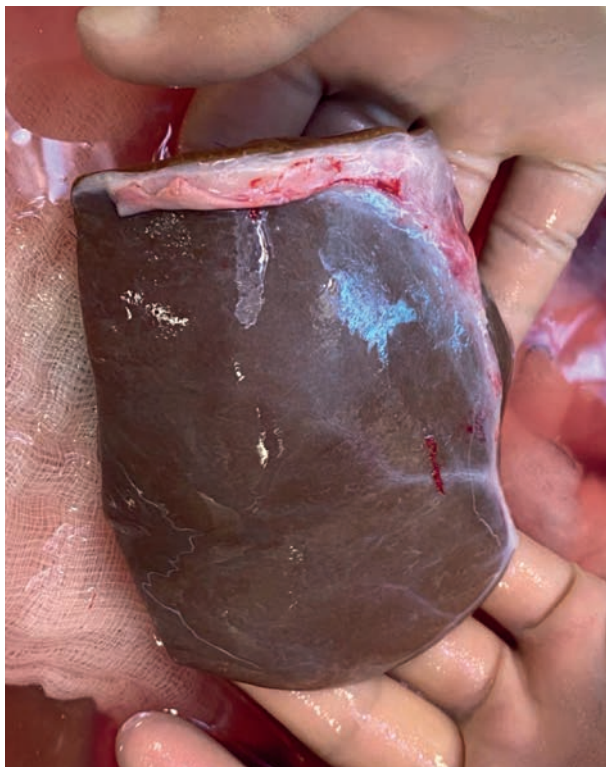


Figura 5. Monosegmento hepático (Fotografía: King's College Hospital).

menos compleja es la reducción hepática, en la que el pedículo vascular se asigna completo al injerto que se va a implantar, desechándose el resto del parénquima.

Un ejemplo de la dificultad técnica que plantea el Split frente a la reducción es la supervivencia histórica en función del tipo de injerto: la S5 fue del 80% para los injertos reducidos, y del 71% para los *split* (periodo 1984-2019). Además, debe considerarse la complicación logística que supone pro-

Tabla III. Criterios para considerar al donante apto para *split liver*. Plan de fomento de la bipartición hepática de la ONT.

Criterios principales	
1	Edad ≤50 años
2	Peso ≥60 kg
3	Transaminasas máximas x3 el valor máximo del laboratorio
4	Sin evidencia de esteatosis en la ecografía
Criterios opcionales	
1	IMC <28
2	Estancia en UCI <7 días
3	Natremia ≤160 mmol/L
4	Necesidad máxima de 1 droga vasoactiva
5	Distancia entre hospital donante-hospital receptor <2 horas

Si se cumplen los criterios principales, los criterios opcionales no suponen una contraindicación absoluta, quedando la decisión final en manos de los equipos extractores.

longar la cirugía de la extracción 2-3 horas al incluir la partición hepática si dicha partición se realiza durante la cirugía de extracción (*split in situ*, de forma análoga al donante vivo). La partición en banco (*split ex situ*), una vez finalizada la extracción, obtiene los mismos resultados en cuanto a supervivencia y morbilidad⁽¹⁸⁾, pero prolongando inevitablemente el tiempo de isquemia fría, por lo que no es una opción en caso de una distancia excesiva entre hospitales generador y receptor⁽¹⁹⁾. Actualmente, el criterio establecido es que la decisión de dividir o no el hígado recae en el equipo infantil en el caso de donantes ≤35 años, y en el equipo adulto si la edad del donante es mayor. En la tabla III se exponen los criterios que debe cumplir un donante para ser considerado “potencialmente divisible”.

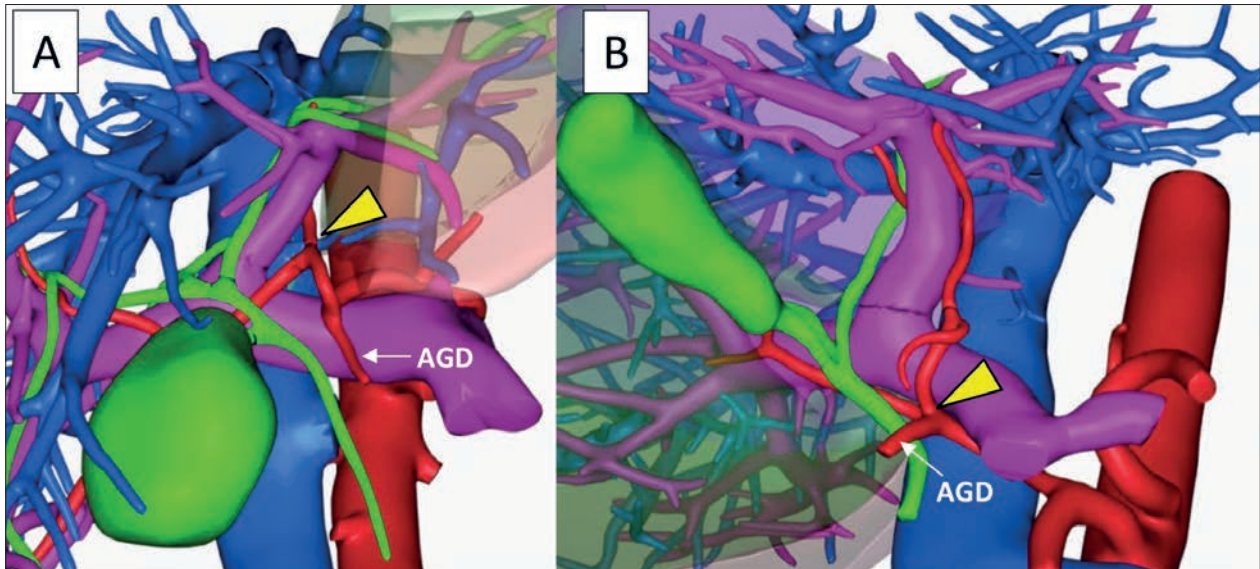


Figura 6. Reconstrucciones 3D de candidatos a donante vivo relacionado (segmento lateral izquierdo). El donante A fue descartado por longitud de arteria insuficiente. AGD: arteria gastroduodenal; Flecha: zona de teórica sección de la arteria hepática izquierda.

Respecto al TH de donante vivo, esta opción genera órganos de máxima calidad, ya que a la juventud del donante (generalmente los padres) se une un mínimo tiempo de isquemia. El volumen del injerto requerido para un niño, habitualmente el SLI, implica un mínimo riesgo de complicaciones para el donante, al contrario del TH de donante vivo en adultos⁽²⁰⁾. Sin embargo, un mínimo del 10% de los candidatos son rechazados. La existencia de variaciones anatómicas vasculares o biliares que invaliden al candidato no suponen más del 1-4% de los rechazos (Fig. 6), siendo más frecuente la incompatibilidad ABO o la presencia de serología vírica positiva, así como otras comorbilidades en el donante que impliquen un riesgo añadido⁽²¹⁾. La seguridad del donante, que es una persona sana, es primordial.

EL PROBLEMA DEL TAMAÑO

Una consecuencia de la frecuente disparidad de tamaños entre donante y receptor es la morbilidad derivada del volumen de tejido trasplantado, por lo que una adecuada selección resulta crucial.

Un injerto demasiado pequeño producirá el denominado *small-for-size syndrome* (SFSS), consecuencia de trasplantar una masa funcional insuficiente, con el consiguiente hiperflujo portal relativo, pero también puede aparecer por otros motivos, como una gran discrepancia en el calibre de los vasos que dé lugar a flujo turbulento, o un flujo portal excesivo para la masa hepática trasplantada. El cuadro se caracteriza por colestasis, colangiopatía progresiva, hipertensión portal, ascitis y, en los casos más graves, sangrado gastrointestinal⁽²²⁾.

El efecto contrario es el *large-for-size syndrome* (LFSS), motivado por una mala reperfusion por un bajo flujo portal

relativo, a lo que se añadiría la compresión mecánica tras el cierre de la cavidad abdominal que agravaría todavía más las alteraciones de la microcirculación. El resultado es una isquemia caliente prolongada y un empeoramiento de las lesiones de isquemia-reperfusion que puede desembocar en disfunción, fallo primario del injerto, o necrosis hepática masiva⁽²³⁾. A esta situación se pueden añadir problemas derivados de la falta de espacio, como el *kinking* o angulación de los vasos, sobre todo a nivel portal y en suprahepáticas, o la compresión de la cava inferior.

El peso del donante es un estimador grosero de la adaptación del injerto al receptor. Si se dispone de un órgano completo, este debería oscilar entre el 50-125% del peso receptor. Si se trata de injertos parciales, los límites se modifican: 2:1 para el lóbulo derecho, 2,5:1-5:1 para el lóbulo izquierdo y hasta 10:1 para el SLI⁽²⁴⁾. Existen varias fórmulas más precisas que la simple comparación de pesos, pero el cociente entre el peso del injerto y el peso del receptor (*graft-to-recipient weight ratio*, o GRWR) es una de las más extendidas, sobre todo cuando se trata de injertos parciales. Una GRWR de 0,8-1% sería el estándar para un injerto parcial, aunque podría bajar hasta 0,6-0,8% en caso de un injerto procedente de donante vivo dada la mejor calidad del injerto⁽¹⁹⁾. Ratios por debajo de 0,7% tienen un riesgo elevado de desarrollar SFSS y ratios >4% aumentarán el riesgo de LFSS. En la población pediátrica se dice que el GRWR debería estar alrededor del 2%, ya que a esta edad la masa hepática estimada respecto al peso del paciente es mayor que en adultos⁽²⁵⁾.

Cualquier cálculo deberá considerar otros factores que puedan comprometer la funcionalidad del injerto, como pérdidas de función tras los fenómenos de isquemia-reperfusion, episodios de rechazo en el postoperatorio inmediato, problemas técnicos como la existencia de compromiso del flujo

venoso de salida o la indicación del trasplante, ya que los receptores con enfermedad hepática avanzada, sobre todo con hipertensión portal grave, necesitarán injertos más grandes o de mejor calidad para reducir el riesgo de SFSS.

MAYOR RIESGO DE TROMBOSIS

La mayor proporción de receptores con pesos bajos⁽²⁶⁾ (sobre todo los menores de dos años) y de injertos parciales, o complicaciones como el LFSS, de rara aparición en adultos, dan como resultado un riesgo de trombosis arterial (TA) que multiplica por tres el de la población adulta. La TA es la complicación más temible del TH puesto que compromete la viabilidad del injerto tanto de forma inmediata, por necrosis del parénquima, como diferida, por colangiopatía isquémica, al depender el árbol biliar de la vascularización arterial exclusivamente. Su riesgo es máximo en las primeras dos semanas y su incidencia se estima en el 6%, con un amplio rango según centros y épocas⁽²⁷⁾. El rango de fenómenos trombóticos postrasplante, independientemente del vaso afectado (arterial, portal o de venas hepáticas), oscila entre el 2,4 y el 17,3%⁽²⁸⁾. En nuestro país la ONT ofrece desglosado por centro la tasa de retrasplante urgente, un estimador aproximado de la TA. Al riesgo aumentado hay que añadir la dificultad de las opciones de rescate, puesto que el retrasplante queda supeditado a conseguir un órgano de características adecuadas y el tratamiento endovascular, aunque factible en teoría⁽²⁹⁾, tiene su principal aplicación en las trombosis venosas. Una técnica correcta, el diagnóstico precoz y la repermeabilización quirúrgica urgente constituyen los elementos para abordar esta complicación.

A pesar de la creencia inicial sobre un mayor riesgo de TA con el uso de injertos parciales, análisis recientes han demostrado que estos tienen un menor riesgo frente a los órganos completos, algo que ya habían detectado estudios previos⁽³⁰⁾, atribuyendo los resultados iniciales al efecto “curva de aprendizaje”. Una menor resistencia del lecho vascular distal debido al mayor calibre de los vasos, así como el menor riesgo de resistencia en el injerto debido a la superficie de transección donde no existe cápsula, explicaría este efecto protector. Se ha sugerido que este tipo de injertos serían los de elección en los pacientes <2 años, aquellos con mayor riesgo de mortalidad en lista de espera⁽³¹⁾.

La pericia técnica en la anastomosis arterial es un elemento necesario, pero no suficiente para minimizar el riesgo de TA. Las recomendaciones obtenidas de centros con alto volumen y baja incidencia de trombosis señalan otros aspectos que deben tenerse en cuenta⁽³²⁾: adecuado flujo arterial, con anastomosis a la aorta en caso de flujo dudoso o calibres excesivamente pequeños; adecuado drenaje venoso, recomendándose el uso de la anastomosis triangular a nivel de suprahepáticas-cava, sobre todo en caso de donante vivo; cierre diferido de pared en caso de duda acerca del espacio, y monitorización del flujo arterial con control eco-Doppler intraoperatorio tanto a nivel anastomótico como intraparenqui-

matoso. Ya en el postoperatorio, una agresiva monitorización eco-Doppler con controles diarios, incluso 2 veces/día durante la primera semana, se ha demostrado más efectiva que esperar a la alteración de las transaminasas para solicitar la prueba⁽³³⁾.

Por último, todos los equipos aplican protocolos de anticoagulación postoperatoria con una amplia variabilidad a nivel mundial⁽²⁸⁾. La mayoría de los estudios muestran un patrón similar que se inicia cuando los niveles de INR disminuyen por debajo de 1,5-2. La pauta tipo incluye el uso de heparina (sódica, a perfusión continua, o de bajo peso molecular) con el objeto de conseguir unos niveles de factor anti-Xa entre 0,1-0,3 U/ml, con paso a antiagregantes (aspirina, dipiridamol) cuando se ha reiniciado la tolerancia oral. La antiagregación se suele mantener un mínimo de tres meses, prolongándose en caso de factores de riesgo. Durante la 9ª Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático, mantenida en febrero de 2021, se elaboró una pauta de anticoagulación/antiagregación en el trasplante hepático pediátrico, actualmente pendiente de su publicación definitiva.

En caso de ser necesario el retrasplante en el postoperatorio inmediato, el plazo para activar el denominado “código 0” (prioridad nacional) abarca los primeros 30 días para el paciente pediátrico, frente a los 7 días en el adulto, dada la mayor dificultad para encontrar donantes adecuados. Una ventaja en la población pediátrica es que, si la trombosis arterial ocurre más allá de los 10 días, con frecuencia será asintomática, ya que desarrollan colaterales arteriales muy rápidamente a partir de la hepaticoyunostomía utilizada para la anastomosis biliar, evitando la necesidad de hacer un TH urgente (normalmente en niños de menos de 1 año de edad), pese a que algunos puedan necesitarlo al cabo de unos años.

MODALIDADES TERAPÉUTICAS DE USO PREFERENTE

La capacidad regenerativa del hígado ligada a la edad, la mayor expectativa de vida tras el procedimiento y el debut temprano de ciertas enfermedades hace que los pacientes pediátricos sean subsidiarios de opciones terapéuticas de uso limitado en la población adulta.

Trasplante hepático auxiliar

A cambio de salvar la vida, un trasplantado hepático se convierte en un enfermo crónico expuesto a los riesgos del rechazo, el retrasplante, los efectos secundarios de los inmunosupresores o los tumores *de novo*, por lo que la idea de un trasplante “reversible” sería la solución perfecta ante una situación como el fallo hepático fulminante (FHF). El trasplante hepático auxiliar (THA) consiste en implantar un injerto hepático entero o reducido en un paciente tras dejar parte del hígado nativo, con el fin de aportar la función hepática deficiente en el receptor (Fig. 7). Si el hígado nativo no se regenera, el paciente ha recibido un trasplante hepático que permite su supervivencia; pero si lo hace, puede retirarse

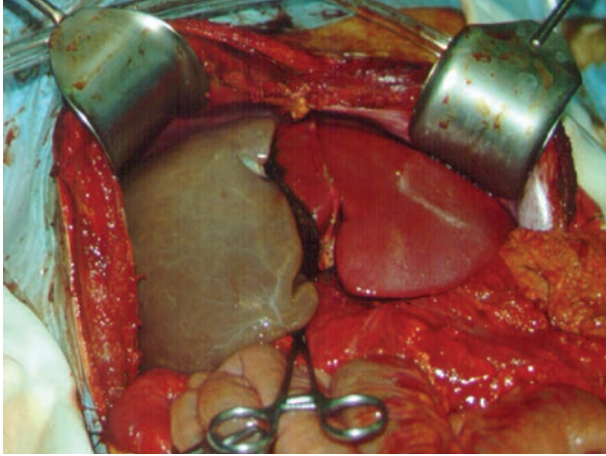


Figura 7. Trasplante auxiliar de lóbulo hepático derecho (fotografía: King's College Hospital).

la inmunosupresión para conseguir la atrofia del injerto y verse liberado de un tratamiento inmunosupresor de por vida. La exigencia del procedimiento, la situación crítica de estos pacientes y los resultados subóptimos iniciales han derivado en que solo unos pocos centros especializados en el mundo realicen dicha técnica^(34,35). Actualmente los resultados son comparables al trasplante convencional y cerca del 75% de los casos prescinde de la inmunosupresión (IS), por lo que es posible que en un futuro cercano esta sea la técnica de elección para el FHF⁽³⁶⁾.

La sobredosis de paracetamol, las hepatitis B y E y la intoxicación por setas son las etiologías de FHF con mejor pronóstico de regeneración. La decisión de realizar esta técnica dependerá de la calidad del hígado donante, de la estabilidad hemodinámica del receptor, así como de la capacidad regenerativa del hígado nativo según la edad y etiología de la enfermedad. El aspecto histológico del órgano nativo también puede determinar la probabilidad del regenerarse, puesto que, en casos de ausencia completa de hepatocitos viables, la probabilidad de regeneración es muy baja⁽³⁴⁾.

En el *King's College Hospital* se han realizado más de 160 THA, de los cuales 80 fueron niños y, de estos, la mitad por FHF y el resto por enfermedades metabólicas. En niños hasta los 30 kg el injerto hepático auxiliar más frecuente es el SLI, y en los de más de 30 kg el lóbulo derecho, seguido del lóbulo izquierdo. En niños de menos de 10 kg no siempre es posible hacer un THA debido a la falta de espacio en el abdomen. El principal desafío quirúrgico en estos casos es realizar una hepatectomía en un paciente con coagulopatía por FHF. También en este centro se ha descrito la realización de un *shunt* portocava parcial temporal (entre la rama de la porta derecha y la cava, si se hace una hepatectomía derecha) para disminuir la presión portal y aumentar el retorno venoso, con el fin de disminuir el sangrado y mejorar la estabilidad hemodinámica del paciente⁽³⁷⁾, pese a que esta técnica puede ser más compleja en niños pequeños.

Durante el manejo postoperatorio, el órgano nativo seguirá produciendo una elevación temporal de las transaminasas que puede confundirse con rechazo del injerto, por lo que, en ocasiones, se tendrá que recurrir a hacer una biopsia hepática. Una vez de alta, a los pacientes se les realiza una biopsia del injerto nativo entre los 3-6 meses para comprobar su viabilidad, así como una prueba de imagen (TC o resonancia) y una gammagrafía hepatobiliar para medir el volumen del hígado nativo y del injerto, la permeabilidad vascular y la función excretora de ambos hígados. Dichas pruebas se repiten aproximadamente cada seis meses, a la vez que se reduce la inmunosupresión para evaluar los cambios en la función y el tamaño del órgano nativo.

El THA también se utiliza en las enfermedades hepáticas metabólicas monogénicas con hígado estructuralmente normal, como el Crigler-Najjar tipo 1, déficits del ciclo de la urea, acidemia propiónica, hemofilia o deficiencia de la proteína C^(38,39). En estos casos el objetivo no es prescindir de la inmunosupresión, sino reemplazar la enzima deficiente asegurando la viabilidad del paciente en caso de complicaciones con el hígado trasplantado. La supervivencia a largo plazo es similar a los pacientes con reemplazo completo del hígado⁽⁴⁰⁾. En nuestro país, el grupo de Córdoba ha sido el pionero en este campo al realizar un THA de donante vivo relacionado a una paciente con déficit de ornitina transcarbamilasa⁽⁴¹⁾. La cirugía del THA en estos casos es más complicada, ya que el órgano nativo es un hígado estructuralmente normal, por lo que no ofrece resistencia al flujo portal, derivando en un robo de la sangre portal que conlleva la atrofia del injerto y la recurrencia de la enfermedad metabólica. Para evitar esto, se debe modular el flujo portal durante el trasplante, estrechando la porta del órgano nativo con una ligadura para facilitar el flujo preferencial al injerto hepático; pese a estas medidas, se ha descrito dicha complicación años después del trasplante, precisando retrasplante o modulación radiológica del flujo portal mediante embolización selectiva de ramas de la porta.

Más recientemente se han publicado varios artículos sobre el intercambio de hígados auxiliares entre pacientes con diferentes metabolopatías, tipo trasplante dominó, con el fin de optimizar la utilización de injertos hepáticos como entre un paciente con un déficit del ciclo de la urea y otro con hemofilia A, o entre un Crigler-Najjar y un déficit del ciclo de la urea^(42,43).

Trasplante celular hepático

Otra alternativa terapéutica menos invasiva, tanto en las enfermedades metabólicas hepáticas sin cirrosis como el FHF, es el trasplante celular hepático (TCH) o trasplante de hepatocitos, como puente hasta disponer de un órgano, o hasta disponer de terapias génicas que puedan tratar la enfermedad. La infusión de hepatocitos se puede realizar directamente en la vena porta o en el bazo tras la colocación de un catéter, y se requiere tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo y destrucción de dichas células⁽⁴⁴⁾. Otra modalidad más reciente

es la inyección de hepatocitos encapsulados en microesferas de alginato en la cavidad peritoneal. De esta manera, están protegidos del ataque por parte del sistema inmune del receptor, por lo que no se necesita tratamiento inmunosupresor⁽⁴⁵⁾.

La cantidad de células necesarias a infundir se estima entre un 5 y 10% del peso estimado del hígado, y su principal fuente son injertos hepáticos de donante cadáver descartados para trasplante o tras una reducción, y más recientemente, de hígados neonatales no considerados para trasplante por la alta incidencia de trombosis temprana de la arteria. También de pacientes trasplantados por otras metabolopatías, simulando un TCH dominó⁽⁴⁶⁾.

El TCH es seguro y, pese a no ser curativo, proporciona una mejoría temporal de la enfermedad que en determinados casos puede ser crucial hasta conseguir una solución definitiva.

A pesar de su potencial, estas opciones no están consolidadas en nuestro país. El THA, aunque de innegable complejidad, tiene un claro beneficio en el FHF pediátrico, pero su implantación es anecdótica. El trasplante de hepatocitos se ha aplicado a un mayor número de pacientes, pero en el momento actual cuenta con una actividad limitada⁽⁴⁷⁾.

DESAFÍOS FUTUROS

Aunque los pacientes <2 años siguen representando un reto, tanto por el riesgo de muerte en lista de espera como por la técnica quirúrgica, la progresiva mejoría de los resultados del TH, con supervivencias superiores al 80% a 20 años⁽⁴⁸⁾, ha hecho que en los últimos años la morbilidad se haya desplazado al medio/largo plazo por los efectos secundarios de la inmunosupresión (IS). Dos tercios de la mortalidad tardía en niños se asocia a complicaciones relacionadas con estos fármacos⁽⁴⁹⁾. El desarrollo de tolerancia al injerto por parte del receptor, definida como la posibilidad de suspender la IS durante un año o más manteniendo una función normal (tolerancia operacional), es un fenómeno que se está estudiando desde hace años, pero que por el momento todavía no forma parte de la práctica clínica debido a que aún no se han conseguido detectar biomarcadores que permiten anticipar qué pacientes podrían desarrollarla⁽⁵⁰⁾, además de que una buena función hepática sin IS no descarta la ausencia de daño histológico⁽⁵¹⁾. Las mejoras en la supervivencia y en la calidad de vida a largo plazo vendrán de la mano de modificaciones en los actuales esquemas de IS, bien por la inducción del fenómeno de tolerancia, bien por el desarrollo de una IS personalizada.

BIBLIOGRAFÍA

- Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963; 117: 659-76.
- Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery.* 1984; 95: 367-70.
- Bucavalas J. Long-term outcomes in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009; 15: S6-11.
- Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de Donación y Trasplante Hepático. España 2020. [Internet]. 2021. [Consultado el 10 Jun 2021]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACION%20Y%20TRASPLANTE%20HEPATICO%20ESPAÑA.pdf>
- Kohli R, Cortes M, Heaton ND, Dhawan A. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives. *Arch Dis Child.* 2018; 103: 192-8.
- Registro Español de Trasplante Hepático. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria específica de resultados por UTH 2019. [Internet]. [Consultado el 24 Jun 2020]. Disponible en: https://sethepatico.org/downloadPriv.php?file=2019/MEMORIA_RETH2019_ESPECIFICA.pdf
- Registro Español de Trasplante Hepático. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria general de resultados 2019. [Internet]. [Consultado el 24 Jun 2020]. Disponible en: https://www.sethepatico.org/docs/2019/MEMORIA_RETH2019_GENERAL.pdf
- Hsu E, Perito ER, Mazariegos G. Save the children: the ethical argument for preferential priority to minors in deceased donor liver allocation. *Clin Liver Dis.* 2021; 17: 312-6.
- Organización Nacional de Trasplantes. Datos globales de donación y trasplante. Memorias. <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>
- Sociedad Española de Trasplante Hepático. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria General. <https://www.sethepatico.org/reth-memoria-general.php>
- Organización Nacional de Trasplantes. Recomendaciones Nacionales sobre Donación Pediátrica. Mayo 2020. [Internet]. 2020. [Consultado el 8 Jun 2021]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/Recomendaciones%20Nacionales%20sobre%20Donacion%20Pediátrica.%20Mayo%202020.pdf>
- Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int.* 2016; 29: 749-59.
- Weiss MJ, Hornby L, Witterman W, Shemie SD. Pediatric donation after circulatory determination of death: A scoping review. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17: e87-e108.
- Pérez Villares JM. Donación en asistolia. *Cuad Med Forense.* 2015; 21: 43-9.
- Hessheimer AJ, Gastaca M, Miñambres E, Colmenero J, Fondevila C. Donation after circulatory death liver transplantation: Consensus statements from the Spanish Liver Transplantation Society. *Transpl Int.* 2020; 33: 902-16.
- Perito ER, Roll G, Dodge JL, Rhee S, Roberts JP. Split liver transplantation and pediatric waitlist mortality in the United States: potential for improvement. *Transplantation.* 2019; 103: 552-7.
- Organización Nacional de Trasplantes. Plan Nacional para el fomento de la bipartición hepática. Año 2020. [Internet]. 2020. [Consultado el 8 Jun 2021]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/Plan%20Nacional%20para%20el%20Fomento%20de%20la%20Biparticion%20Hepática.%20Año%202020.pdf>
- Broering DC, Wilms C, Bok P, Fischer L, Mueller L, Hillert C, et al. Evolution of donor morbidity in living related liver transplantation: a single-center analysis of 165 cases. *Ann Surg.* 2004; 240: 1013-24.
- Hackl C, Schmidt KM, Süsal C, Döhler B, Zidek M, Schlitt H. Split liver transplantation: Current developments. *World J Gastroenterol.* 2018; 21: 5312-21.

20. Su TC, Hung SW, Liu MC, Lin YT, Chen JH, Cheng SB, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation preoperative survey using MDCT, a single medical center experience in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018; 34: 95-102.
21. Valentín-Gamazo C, Malagó M, Karliova M, Lutz JT, Frilling A, Nadalin S, et al. Experience after evaluation of 700 potential donors for living donor liver transplantation in a single center. *Liver Transpl.* 2004; 10: 1087-96.
22. Heaton N. Small-for-size liver syndrome after auxiliary and Split liver transplantation: Donor selection. *Liver Transpl.* 2003; 9: S26-S28.
23. Fukawaza K, Nishida S. Size mismatch in liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016; 23: 457-66.
24. Bondoc AJ, Nathan JD, Alonso MH, Tiao GM. Solid organ transplantation in children. En: *Holcomb III GW, Murphy JP, St Peter SD. Holcomb & Ashcraft's Pediatric Surgery. China: Elsevier; 2020. p. 709-36.*
25. Wan P, Li Q, Zhang J, Shen C, Luo Y, Chen Q, et al. Influence of graft size matching on outcomes of infantile living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2015; 19: 880-7.
26. Yamamoto H, Khorsandi SE, Cortes-Cerisuelo M, Kawano Y, Dhawan A, McCall J, et al. Outcomes of liver transplantation in small infants. *Liver Transpl.* 2019; 25: 1561-70.
27. Ebel NH, Hsu EK, Dick AAS, Shaffer ML, Carlin K, Horslen SP. Decreased incidence of hepatic artery thrombosis in pediatric liver transplantation using technical variant grafts: Reports of the Society of Pediatric Liver Transplantation Experience. *J Pediatr.* 2020; 226: 195-201.
28. Flynn E, Huang JY, Hardikar W, Herd L, Hodgson A, Monagle P. Antithrombotic management and thrombosis rates in children post-liver transplantation: A case series and literature review. *Pediatr Transpl.* 2019; 23: e13420.
29. Sanada Y, Katano T, Hirata Y, Yamada N, Okada N, Ihara Y, et al. Interventional radiology treatment for vascular and biliary complications following pediatric living donor liver transplantation – a retrospective study. *Transplant Int.* 2018; 31: 1216-22.
30. Jurim O, Csete M, Gelabert HA, Millis JM, Olthoff K, Imagawa D, et al. Reduced-size grafts-the solution for hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation? *J Pediatr Surg.* 1995; 30: 53-5.
31. Mazariegos GV. Critical elements in pediatric allograft selection. *Liver Transpl.* 2017; 23: S56-S58.
32. Englesbe MJ, Kelly B, Goss J, Fecteau A, Mitchell J, Andrews W, et al. Reducing pediatric liver transplant complications: A potential roadmap for transplant quality improvement initiatives within North America. *Am J Transplant.* 2012; 12: 2301-6.
33. Nishida S, Kato T, Levi D, Naveen M, Berney T, Vianna R, et al. Effect of protocol doppler ultrasonography and urgent revascularization on early hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation. *Arch Surg.* 2002; 137: 1279-83.
34. Quaglia A, Portmann B, Knisely A, Srinivasan P, Muiesan P, Wendon J, et al. Auxiliary Transplantation for Acute Liver Failure. *Histopathological Study of Native Liver Regeneration. Liver Transpl.* 2008; 14: 1437-48.
35. Kato T, Selvaggi G, Levi D, Hernández E, Takahashi H, Velasco M, et al. Routine use of auxiliary partial orthotopic liver transplantation for children with fulminant hepatic failure: preliminary report. *Transplant Proc.* 2006; 38: 3607-8.
36. Rela M, Kaliamoorthy I, Reddy MS. Current status of auxiliary partial orthotopic liver transplantation for acute liver failure. *Liver Transpl.* 2016; 22: 1265-74.
37. Cortés M, Vilca-Meléndez H, Heaton N. The use of temporary portocaval shunt as a technical aid in auxiliary orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016; 22: 1607-9.
38. Rela M, Muiesan P, Vilca-Meléndez H, Dhawan A, Baker A, Mieli-Vergani G, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I. *Ann Surg.* 1999; 229: 565-69.
39. Vara R, Turner C, Mundy H, Heaton N, Rela M, Mieli-Vergani G, et al. Liver transplantation for propionic acidemia in children. *Liver Transpl.* 2011; 17: 661-7.
40. Sze Y, Dhawan A, Taylor R, Bansal S, Mieli-Vergani G, Rela M, et al. Pediatric liver transplantation for metabolic liver disease: experience at King's College Hospital. *Transplantation.* 2009; 87: 87-93.
41. Jiménez Gómez J. Desafíos del trasplante hepático infantil en los errores innatos del metabolismo. *An Pediatr (Barc).* 2018; 88: 61-2.
42. Read W. Reciprocal auxiliary partial liver transplant for inborn noncirrhotic metabolic diseases. *Transplantation.* 2007; 83: 1405-6.
43. Govil S, Shanmugam NP, Reddy MS, Narashiman G, Rela M. A metabolic chimera: two defective genotypes make a normal phenotype. *Liver Transpl.* 2015; 21: 1453-4.
44. Dhawan A, Mitry RR, Hughes RD, Lehec S, Terry C, Bansal S, et al. Hepatocyte transplantation for inherited factor VII deficiency. *Transplantation.* 2004; 78: 1812-4.
45. Philippeos C, Dhawan A, Hughes RD, Fitzpatrick E, Lehec SC, Heaton N, et al. Effects of ascitic fluid on alginate-encapsulated human hepatocytes in vitro. *Hepatology.* 2010; 52 suppl: 1106A.
46. Pareja Ibars E, Cortés M, Tolosa L, Gómez-Lechón MJ, López S, Castell JV, et al. Hepatocyte transplantation program: lessons learned and future strategies. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 874-86.
47. Pareja E, Cortés M, Gómez-Lechón MJ, Maupoey J, San Juan F, López R, et al. Estado actual y perspectivas futuras del trasplante de hepatocitos. *Cir Esp.* 2014; 92: 74-81.
48. Vimalésvaran S, Souza LN, Deheragoda M, Samyn M, Day J, Verma A, et al. Outcomes of adults who received liver transplant as young children. *EClinicalMedicine.* 2021; 38: 100987.
49. Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, Cohen G, Limbers CA, Varni JW, et al. for Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *J Pediatr.* 2012; 160: 820-6.
50. Feng S, Ekong UD, Lobritto SJ, Demetris AJ, Roberts JP, Rosenthal P, et al. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *JAMA.* 2012; 307: 283-93.
51. Ekong UD, Melin-Aldana H, Seshadri R, Lokar J, Harris D, Whittington PF, Alonso EM. Graft histology characteristics in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14: 1582-7.