

Trasplante intestinal y multivisceral

F. Hernández Oliveros, A. Alcolea Sánchez, E. Ramos Boluda, A. Andrés Moreno

Unidad de Rehabilitación Intestinal. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Trasplante intestinal es un término genérico que incluye distintos tipos de trasplante con una composición variable en función de los órganos que acompañen al intestino en el injerto.

HISTORIA DEL TRASPLANTE INTESTINAL

El trasplante intestinal (TI) ha sido el último de los trasplantes de órgano sólido en incorporarse a la práctica clínica, debido a las dificultades inmunológicas que presenta. Además del retraso, la evolución del TI se ha caracterizado por una curva de aprendizaje escalonada alternando pasos de gigante con épocas de estancamiento. Afortunadamente, en los últimos años se ha constituido en el estándar de tratamiento de pacientes seleccionados con fallo intestinal (FI)⁽¹⁾.

El Primer intento de trasplantar el intestino fue llevado a cabo por Alexis Carrel a principios del siglo XX. Richard Lillehei retomó el trabajo experimental en 1950, con las primeras descripciones de la técnica quirúrgica^(2,3). La conocida necesidad del TI fue enfatizada por el desarrollo de la nutrición parenteral (NP) y del concepto de fallo intestinal. La NP fue introducida por Dudrick y Wilmore, del *Children Hospital of Philadelphia*, en los años 60' precisamente para evitar el fallecimiento de niños con intestino corto⁽⁴⁾. El éxito de la nutrición parenteral puso de manifiesto las complicaciones relacionadas con su administración, como infecciones, trombosis de accesos venosos y hepatopatía.

De nuevo Lillehei, llevó a cabo el primer intento de TI clínico en 1967, animado por la aparición de los primeros inmunosupresores (esteroides y azatioprina, etc.)⁽⁵⁾. El resultado

fue catastrófico, al igual que en los intentos esporádicos que se sucedieron en los siguientes años. El TI quedó virtualmente abandonado entre los años 1970 y 1980.

La llegada de la ciclosporina, a principios de los 80 renovó el interés por el TI. Olivier Goulet (París) David Grant (London, Canadá) y Eberhard Deltz (Kiel) fueron algunos de los grandes pioneros de esta nueva época en la que se consiguió por primera vez supervivencia a largo plazo tras el trasplante de intestino aislado y hepatointestinal combinado. El liderazgo durante los años 90 correspondió al grupo de Pittsburgh que consolidó el procedimiento y ejerció de escuela para la apertura posterior de programas de TI en todo el mundo.

El siguiente gran hito en la historia del TI fue la aparición del inmunosupresor tacrolimus, que cambió drásticamente el pronóstico de esta modalidad de trasplante, impulsando la introducción del procedimiento en los principales centros de trasplante.

Desde 1985 hasta 2019 se han realizado en todo el mundo, según el registro oficial (ITR) *International Intestinal Transplant Registry* (<http://www.terasaki.org/itr>) 4103 trasplantes intestinales, una experiencia no desdeñable, pero muy inferior a la de otros registros como los de trasplante renal, con decenas de miles de pacientes. Por otro lado, el número de trasplantes anuales ha disminuido en los últimos años, gracias a los avances en la rehabilitación intestinal, de los 270 casos en 2008 se ha pasado a 149 en 2017.

INDICACIONES DEL TRASPLANTE INTESTINAL

Los criterios de trasplante intestinal se consensuaron en 2001⁽⁶⁾ y han sido recientemente reevaluados (2019)⁽⁷⁾ teniendo en cuenta los avances en la rehabilitación y la mayor perspectiva de las diferencias en términos de calidad de vida entre trasplante y NP.

Se recomienda que los pacientes con fallo intestinal sean referidos de forma precoz a **unidades de rehabilitación intestinal** (URI) para ser evaluados como posibles candidatos, incluso en ausencia de complicaciones relacionadas con la

DOI: 10.54847/cp.2023.02.02

Correspondencia: Dr. Francisco Hernández Oliveros. Jefe de Sección de Trasplante. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid
E-mail: fherandezo@salud.madrid.org

Recibido: Marzo 2023

Aceptado: Marzo 2023

administración de NP. Tras la evaluación, el paciente es atendido de forma coordinada por la URI y por el centro de origen en beneficio del paciente. Las indicaciones actualizadas se muestran en la tabla I, y se discuten a continuación.

Daño hepático irreversible relacionado con el fallo intestinal

El daño hepático es la complicación más frecuente y grave que desarrollan los enfermos con fallo intestinal. Un 40 a un 60% de niños que requieren NP de larga duración y un 15 a un 40% de adultos en nutrición parenteral domiciliaria desarrollan daño hepático de intensidad variable. El espectro clínico de lesiones incluye esteatosis hepática, colestasis, coledoclitiasis y fibrosis hepática. Tienen riesgo incrementado de desarrollar esta complicación los recién nacidos que presentan ictericia precoz (antes del 3^{er}-4^o mes de vida), y los casos de intestino corto que han sufrido múltiples laparotomías, intestino ultracorto o casos con ausencia de continuidad intestinal.

La aparición de signos de hipertensión portal en enfermos con ictericia es la manifestación clásica de progresión del daño hepático. Sin embargo, la indicación por daño hepático en fases precoces puede resultar compleja ya que no se ha definido el daño necesario para que este se convierta de forma independiente en factor de riesgo de mortalidad para el paciente.

La ecografía endoscópica y distintas modalidades de elastografía han comenzado a utilizarse en estos pacientes, pero los resultados no se han validado aún. Las que han demostrado mejores resultados en niños comparadas con los de la biopsia son la elastografía de transición⁽⁸⁾ (ondas vibratorias) y la elastografía de velocidad de ondas de corte⁽⁹⁾ (fuerza de radiación acústica). En cuanto a la biopsia hepática, que es el *gold standard*, tiene riesgo de hemorragia para el paciente, puede dar lugar a errores en lesiones heterogéneas, y la valoración exclusiva del grado de fibrosis puede infravalorar el riesgo de complicaciones en los pacientes con fallo intestinal.

El daño hepático a su vez se agrava con la administración de una NP inadecuada, así que se establece la indicación cuando existe:

- Hiperbilirrubinemia (> 4,5 mg/dL) durante más de dos meses, a pesar de la optimización de la administración de lípidos incluidos en la NP.
- Cualquier elevación de bilirrubina combinada con una reducción en la función de síntesis (albúmina baja o INR elevado), indicadores de hipertensión portal, especialmente plaquetopenia durante más de un mes en ausencia de episodios infecciosos que pudieran confundir.

Pérdida de accesos venosos profundos por trombosis

Clásicamente se acepta como indicación la pérdida de la mitad de los accesos convencionales (venas yugulares y subclavias en niños pequeños; yugulares, subclavias y femorales en niños mayores y adultos). Esta indicación es mu discutida ya que cada vez se emplean con mayor frecuencia accesos venosos alternativos, como venas transhepáticas, sistema ázigos, etc.

Tabla I. Indicaciones de trasplante intestinal⁽⁷⁾.

Evidencia de fallo hepático asociado al fallo intestinal establecido o progresivo: <ul style="list-style-type: none"> - Hiperbilirrubinemia > 4,5 mg/dL durante más de 2 meses, a pesar de la optimización de la infusión lipídica en la NP - Cualquier combinación de bilirrubina elevada junto con: alteración de la función de síntesis (déficit de albúmina o INR elevado), indicadores de laboratorio de hipertensión portal e hipersplenismo, especialmente plaquetopenia, durante más de 1 mes, en ausencia de infecciones.
Trombosis de 3 de los 4 accesos venosos centrales superiores (yugular y subclavia de ambos lados) u oclusión de tronco braquiocefálico en niños (en adultos se valora caso a caso)
Episodios de riesgo vital en contexto de dependencia crónica de NP de origen anatómico o funcional: <ul style="list-style-type: none"> - En niños, 2 ingresos en UCIP (sin contar el que originó el fallo intestinal) por fallo cardiorrespiratorio (necesidad de inotrópicos o ventilación mecánica) debido a sepsis u otras complicaciones del fallo intestinal - En adultos, decisión caso a caso.
Tumor desmoide invasivo intraabdominal en adolescentes y adultos
Infarto intestinal agudo difuso con fallo hepático
Fallo del primer trasplante

Sepsis graves relacionadas con el uso de catéteres venosos profundos

Los enfermos que desarrollan complicaciones infecciosas metastásicas, tales como absceso cerebral, endocarditis y fallo multiorgánico deben ser evaluados como candidatos. Igualmente, los enfermos colonizados con gérmenes multi-resistentes (ej. *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente) y que desarrollan infecciones a catéter frecuentes con estos gérmenes, deben de ser considerados candidatos.

Fallo intestinal que habitualmente conduce a una muerte precoz, a pesar de un soporte nutricional óptimo

- Casos de síndrome de intestino ultracorto, como anastomosis duodeno-cólicas, casos de intestino no reconstruible, intestino delgado residual inferior a 10 cm en niños pequeños, o inferior a 30 cm en niños mayores, traumatismos graves que lesionan la rama principal de la arteria mesentérica superior, tumoraciones intraabdominales (habitualmente desmoides) que precisan de resecciones intestinales casi totales. Al no existir posibilidad de adaptación intestinal, se aconseja adelantar la indicación de TI antes del desarrollo de complicaciones relacionadas con la administración de NP.
- Trastornos congénitos de la mucosa intestinal que cursan con diarrea intratable. Como en el caso anterior, es preferible anticiparse al desarrollo de daño hepático irreversible,

que obligaría a un trasplante combinado de hígado-intestino.

- Fallo intestinal asociado a morbilidad elevada y mala calidad de vida: observado en determinados casos de pseudo-obstrucción idiopática crónica intestinal.

Indicación del tipo de trasplante: inclusión del hígado en el injerto

El trasplante de intestino aislado está indicado en casos de ausencia de enfermedad hepática, o cuando la misma sea reversible. La ictericia *per se* no es indicación de trasplante combinado, ya que se han publicado casos de trasplante de intestino aislado con cifras previas de bilirrubina sérica superior a 10 mg/dl en los que la ictericia se resolvió tras el trasplante. Se indica el trasplante combinado en los casos de daño hepático irreversible, estados de hipercoagulabilidad, como déficit de proteína C, S, etc. (la inclusión del hígado con el injerto cura el trastorno de hipercoagulabilidad), y casos de tumoraciones intraabdominales de escasa malignidad (tumores desmoides, por ejemplo) que afecten al hígado y al intestino.

Además de los criterios clásicos, se discute la inclusión del hígado en el injerto en casos de retrasplante por su papel protector frente al rechazo humoral.

CONTRAINDICACIONES DE TRASPLANTE INTESTINAL

Los criterios de exclusión no difieren de los habituales en otros trasplantes de órganos sólidos, y pueden agruparse en absolutos y relativos:

Criterios absolutos

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

Criterios relativos

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

TIPOS DE TRASPLANTE INTESTINAL

Se describen cuatro formas principales de TI en clínica humana: trasplante de intestino aislado, trasplante combinado de hígado-intestino y trasplante multivisceral y trasplante multivisceral modificado. Recientemente las técnicas originales han sido modificadas para adaptarse a las necesidades específicas de los pacientes.

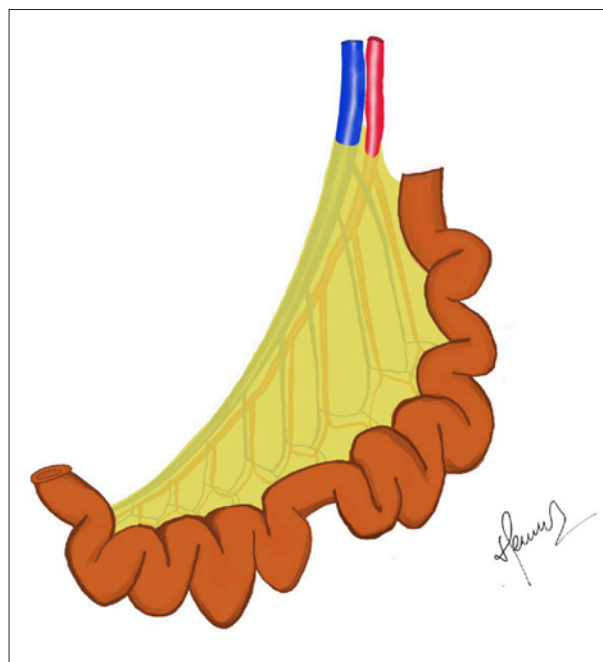


Figura 1. Injerto de intestino aislado.

Trasplante de intestino aislado

Es el procedimiento más sencillo, y se usa en enfermos con fallo intestinal no asociado a daño hepático o trastorno de motilidad gástrica. Se trata del tipo de trasplante más frecuente en adultos, 55% frente al 37% en niños. El injerto incluye la totalidad del intestino delgado, con o sin colon o parte de este, como se verá más adelante.

La gran ventaja es que, en caso de rechazo o linfoma localizado en el injerto, se puede llevar a cabo una extirpación completa del mismo. Paradójicamente, el impacto en la supervivencia del injerto puede ser negativo, ya que se ha visto que la inclusión del hígado en el injerto es un factor protector frente al rechazo.

El injerto incluye prácticamente todo el intestino delgado (Fig. 1), desde el ángulo de Treitz hasta la válvula ileocecal, vascularizado por la arteria mesentérica superior y la vena mesentérica superior. Es compatible con la donación de hígado y páncreas. Lo recomendable es realizar toda la disección posible antes de la perfusión fría.

En el implante, la arteria mesentérica superior se anastomosa a la aorta infrarrenal y la vena mesentérica del injerto a la cava infrarrenal o a la vena mesentérica superior del receptor, si es posible. Como alternativas, se han utilizado la vena renal izquierda y la vena esplénica. Aunque *a priori* el drenaje venoso a la vena mesentérica del receptor parece la opción más fisiológica, en la clínica no se han detectado alteraciones significativas en pacientes con drenaje sistémico del injerto. En estos casos, el flujo portal se mantiene parcialmente por la afluencia de sangre procedente del estómago, eje duodeno-pancreático, bazo e intestino remanente. Por otro lado, el

drenaje fisiológico a la vena mesentérica podría comprometerse en caso de fibrosis hepática.

La continuidad intestinal se restablece mediante anastomosis del lado proximal del injerto al intestino nativo remanente, el tipo de anastomosis depende de la preferencia del centro, termino-terminal, termino-lateral, latero-lateral, etc. Habitualmente, se deja un estoma terminal en el extremo distal.

En los casos en los que se incluye el colon, se deja una ostomía en cañón de escopeta en íleon y se realiza la anastomosis colo-cólica, de manera que continuidad quede totalmente restablecida meses después mediante un cierre simple de ileostomía, sin necesidad de laparotomía. Esta parte es común a todos los tipos de trasplante.

Trasplante hepatointestinal

Indicado cuando el fallo intestinal ha producido daño hepático irreversible. Otras indicaciones son la existencia de hipertensión portal, y trombosis porto-mesentérica, la isquemia intestinal por estados de hipercoagulabilidad (ya que el trasplante hepático corregiría el trastorno de la coagulación). Según el registro internacional, es históricamente el tipo de trasplante más frecuente en niños, 50% frente a solo un 21% en adultos. La mayor frecuencia en el niño se relaciona con la diferente etiología del fallo intestinal en los dos grupos de edad; pero, sobre todo, con la mayor susceptibilidad de los niños a desarrollar daño hepático relacionado con la administración de NP. Actualmente la técnica más utilizada de trasplante hepatointestinal es la del injerto “en bloque”, que incluye con el intestino el complejo pancreático duodenal del donante. Una excepción al trasplante en bloque es la de trasplante hepatointestinal de donante vivo, utilizada de forma excepcional, en la que hígado e intestino se implantan por separado, aunque en el mismo acto quirúrgico.

El injerto incluye el hígado y todo el intestino delgado desde el píloro hasta el íleon terminal, con el eje duodeno-páncreas incluido en el injerto (Fig. 2). Normalmente se extrae en bloque con el bazo, pero este se retira en banco, antes del implante. El pedículo está formado por la aorta torácica y abdominal, que queda seccionada proximal al origen de las arterias renales, incluyendo, por tanto, la arteria mesentérica superior y el tronco celíaco.

En el receptor, se coloca un segmento arterial de aorta a la aorta infrarrenal antes de la fase anhepática. De esta forma, la anastomosis aórtica del implante resulta más cómoda. En implante propiamente dicho comienza con la anastomosis de la cava suprahepática, y después se realiza la anastomosis arterial definitiva conectando la aorta del injerto al injerto al segmento previamente anastomosado a la aorta. La cava infra-aórtica puede ligarse si se realizó *piggy-back* durante la hepatectomía, o puede utilizarse como vía de drenaje de la porta nativa correspondiente al remanente esplácnico nativo (estómago, duodeno, páncreas y bazo).

La continuidad intestinal se restablece anastomosando el yeyuno del injerto al remanente de duodeno o yeyuno nativo. Se han utilizado anastomosis termino-terminal, latero-ter-

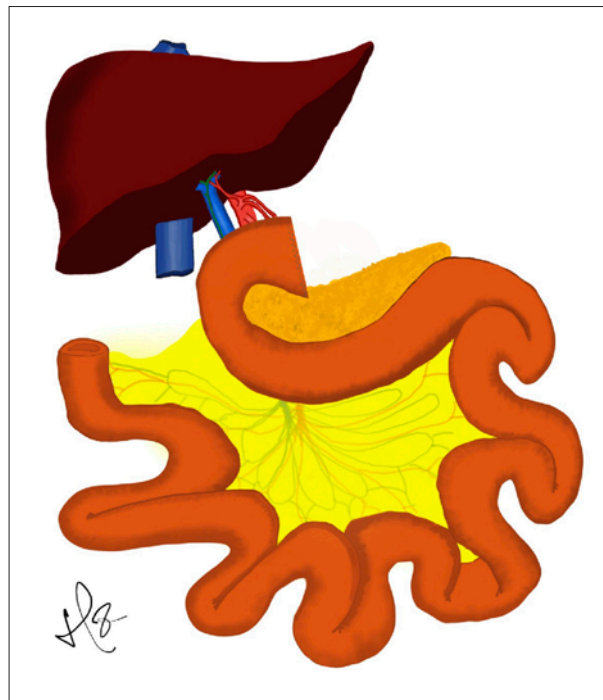


Figura 2. Injerto hepatointestinal.

minal, y latero-lateral; y estas últimas con sutura manual o mecánica. El tipo de anastomosis empleada depende de cada caso y de la preferencia del grupo.

El extremo distal del íleon se maneja de forma similar a la descrita para el trasplante de intestino aislado.

Trasplante multivisceral

Clásicamente se consideraba como tal el que incluía tres o más vísceras abdominales con el injerto, habitualmente estómago, duodeno, páncreas, hígado, e intestino; pero desde que se ha implantado la técnica del trasplante hepatointestinal “en bloque”, el término se utiliza para casos en los que se incluye el estómago o parte del estómago con el injerto.

En la cirugía del receptor, se preserva la parte más proximal del cuerpo del estómago, y por tanto, también la arteria gástrica izquierda. En caso de preservar el bazo, también se preservará la arteria esplénica y la vena esplénica en continuidad con la porta.

El injerto es por tanto similar al hepatointestinal, pero incluyendo el estómago (Fig. 3). La parte vascular del implante es similar al trasplante hepatointestinal, incluyendo la anastomosis de la porta nativa en caso de haber preservado el bazo. Tras la parte vascular se realiza la anastomosis gastro-gástrica, normalmente con doble capa de sutura, por el riesgo de hemorragia en el postoperatorio. Se realiza de manera adicional piloroplastia, para tratar de disminuir los problemas de vaciamiento derivados de la denervación inherente al procedimiento. El manejo de la ileostomía es similar al trasplante de intestino aislado.

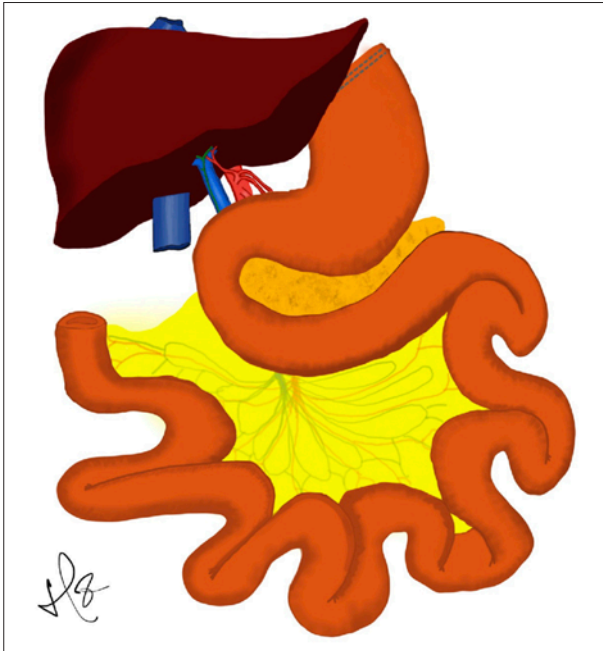


Figura 3. Injerto multivisceral.

Trasplante multivisceral modificado

Similar al multivisceral con la única excepción de que no incluye el hígado. Está indicado en casos de fallo intestinal en los que el estómago y/o el páncreas o ambos han de ser extirpados en el receptor, como casos de dismotilidad gástrica grave, pancreatitis o lesión pancreática; otras indicaciones son algunos casos de tumores sin tendencia a producir metástasis pero localmente agresivos (desmoides habitualmente), traumatismos, y trombosis grave del territorio esplácnico.

En la cirugía del receptor, se preserva el hígado con la arteria hepática correspondiente, la parte apical del cuerpo del estómago con la arteria gástrica izquierda, y si es posible el bazo, con la arteria y la vena esplénica. En caso de preservar el bazo, durante la fase de implante se clampa la vena mesentérica superior al nivel donde haya sido seccionada, y se mantiene el flujo portal al hígado procedente de la vena esplénica. Si no se preserva al bazo, se mantiene únicamente al afluente arterial hepático.

La arteria aorta del injerto se anastomosa al injerto de aorta infrarrenal previamente colocado, y todo el drenaje venoso del injerto drena por la vena porta, que se anastomosa al remanente de porta o mesentérica superior nativa. A continuación, se realizan anastomosis gástrica y piloroplástica, seguidas de ileostomía, al igual que en multivisceral.

VARIANTES TÉCNICAS

En los últimos años, las técnicas originales han sido modificadas y se han producido refinamientos importantes que permiten cubrir las diferentes necesidades de los receptores.

Una limitación importante es la escasez de donantes adecuados, especialmente si el candidato es un niño de corta edad o de muy bajo peso. En consecuencia, la estancia en lista de espera es muy prolongada, cercana al año, y la mortalidad pretrasplante es elevada, estimándose como próxima al 30-50% en el grupo de candidatos entre 0 y 5 años. El deterioro físico y nutricional del niño se agrava mientras aguarda el trasplante, siendo frecuente que la progresión de la hepatopatía obligue a cambiar la indicación a trasplante combinado de hígado e intestino. Para romper este círculo vicioso, se han desarrollado diversas estrategias y técnicas quirúrgicas, cuyo objetivo es adaptarse a las necesidades del receptor e incrementar la probabilidad de acceso al trasplante.

Inclusión del hígado en el trasplante

Las indicaciones clásicas de trasplante intestinal se realizaban en función de las necesidades del paciente, de manera que el hígado solo se incluía en casos de fallo hepático asociado o en aquellos en los que la inclusión del hígado podía aportar el beneficio añadido de la cura de la enfermedad primaria, como en casos de déficit de proteína C o S. Sin embargo, se ha demostrado que la supervivencia del injerto es mayor en los casos en los que el hígado se incluye en el injerto (hepatointestinal o multivisceral). El mecanismo, o uno de los mecanismos implicados en el efecto protector del hígado es su capacidad para prevenir la aparición de anticuerpos donante específicos *de novo*⁽¹⁰⁾, que a su vez llevan a la pérdida del injerto mediante el desarrollo del rechazo humoral

Trasplante hepático aislado en el fallo intestinal

En casos muy seleccionados, en los que el principal factor limitante a la adaptación intestinal es el daño hepático grave, se ha propuesto el trasplante de hígado aislado. Las ventajas de esta estrategia son claras: las técnicas alternativas de trasplante hepático con injertos reducidos están mejor establecidas, y sus resultados están contrastados, hay mayor disponibilidad de órganos, y se requiere menor inmunosupresión. No obstante, la experiencia con esta estrategia es aún limitada, y los resultados referidos son contradictorios. Serían candidatos óptimos los niños con enfermedad hepática terminal con probabilidad de adaptación intestinal:

- Edad < 4 años (mayor probabilidad de adaptación).
- Buenas características del intestino residual respecto a longitud, calidad, tipo de intestino residual y motilidad.
- Haber demostrado una tolerancia enteral aproximadamente del 50% de las necesidades.

Problemas de cierre de pared abdominal: reducción del injerto y técnicas de cierre. Trasplante de pared abdominal

La escasez de donantes adecuados hace que muchas veces se utilicen donantes de peso mayor que los receptores. Por otro lado, los receptores con frecuencia presentan pérdida de dominio de la cavidad abdominal por cirugías y complicaciones previas. Por tanto, el problema del cierre es resultado de

la combinación de las características del donante, y el peso del receptor.

La primera solución, utilizada con frecuencia en los 90 fue la de reducir anatómicamente el tamaño del injerto, durante la extracción o en el banco. Se realizaron numerosos trasplantes con éxito, aunque algunos presentaron complicaciones considerables, sobre todo cuando se llevó la técnica al extremo de utilizar el mismo donante para dos receptores distintos.

Por otro lado, se han descrito numerosas técnicas para permitir el cierre de la pared, cierre secuencial con ayuda de malla sintética, cierre en un tiempo con malla sintética o biológica, aumento del tamaño de la cavidad mediante expansores, y cierre con fascia vascularizada o no del propio donante. Todas han proporcionado resultados aceptables, por lo que su uso depende de la experiencia del grupo con una u otra.

Finalmente, se describió en el año 2000 el trasplante de pared abdominal. En la descripción original, el bloque de pared abdominal se vascularizaba mediante los vasos epigástricos, en continuidad con los vasos femorales, por lo que el implante se realizaba de manera similar al trasplante renal. Posteriormente, los grupos de Bolonia y Oxford realizaron sendas modificaciones introduciendo la vascularización microquirúrgica a los vasos femorales y radiales respectivamente. El trasplante de pared abdominal tiene la ventaja de actuar como testigo inmunológico, ya que avisa en caso de rechazo antes de presentar clínica abdominal; y en caso de enfermedad de injerto contra receptor, al no resultar afectada la piel correspondiente a la pared trasplantada, destacando así del resto de la piel que sí presenta la erupción característica.

Trasplante de intestino de donante vivo

Teniendo en cuenta la elevada mortalidad pretrasplante, es lógico recurrir a la donación de vivo con el propósito de expandir el número de donantes disponibles, de esta manera, se trata de evitar la progresión de la hepatopatía de los niños en lista para trasplante intestinal. En caso de que se llegue a producir fallo hepático, se puede recurrir al trasplante hepatointestinal de donante vivo, en el que ambos órganos se implantan de forma independiente y secuencial, en el mismo acto quirúrgico o en los días siguientes. Primero se trasplanta el hígado, y cuando este se ha recuperado de la isquemia y ambos, donante y receptor se encuentran perfectamente estables, se implanta el intestino.

Las ventajas del procedimiento de donante vivo son: posibilidad de programar la intervención, mejor histocompatibilidad, tiempo de isquemia fría menor, posibilidad de administrar tratamiento de desensibilización, y mejor preparación intestinal.

El injerto consiste en un segmento de unos 160 cm aproximadamente de íleon (200cm en receptor adulto), siempre que la resección sea inferior al 40% de la longitud total de intestino del donante, y conservando un mínimo de 20-30 cm de íleon terminal.

Los resultados publicados hasta la fecha⁽¹¹⁻¹³⁾ son similares, e incluso superiores a los de donante cadavérico, dada

la hipotética ventaja inmunológica por haploidencia en el caso de utilizar donantes relacionados. El procedimiento es técnicamente complejo, pero la principal limitación no es técnica, sino ética. La donación de vivo se contempla cuando la supervivencia esperada del receptor a largo plazo es alta, como en el trasplante de hígado o de riñón, o cuando no hay otra fuente de donantes disponible, como ocurre en algunos países asiáticos.

La preservación del bazo del receptor

El bazo, como es sabido, desempeña un papel muy importante en la inmunidad celular, humoral, y en la vía del complemento. En los pacientes con hipertensión portal, candidatos habitualmente a trasplante hepatointestinal o multivisceral, el bazo se extirpa con frecuencia junto con el hígado y el bloque duodenopancreático simplemente para aumentar el espacio de la cavidad que ha de alojar el injerto.

Para intentar evitar la situación de asplenia en estos pacientes, durante algunos años se popularizó la inclusión del bazo alogénico en el trasplante multivisceral. Esta modificación técnica disminuyó el número de rechazos, pero aumentó las complicaciones hematológicas y la enfermedad de injerto contra huésped en los receptores.

La siguiente modificación técnica, la preservación del bazo nativo, se describió inicialmente en los receptores de trasplante multivisceral modificado, en los que el bazo se preserva junto con el hígado y el eje duodenopancreático; y a continuación en el trasplante multivisceral^(14,15), en el que el bazo se preserva de forma aislada con su pedículo, obligando al drenaje de la vena esplénica tras el implante, habitualmente a la cava infrahepática del injerto. Esta técnica ha demostrado reducir el riesgo de enfermedad de injerto contra receptor y otras complicaciones hematológicas, como las anemias autoinmunes.

Injerto procedente de donante en asistolia

Hasta hace pocos meses el uso de injerto intestinal procedente de donante en asistolia estaba proscrito debido al falso paradigma de que la susceptibilidad a la isquemia hacía inviable la utilización en la clínica de estos órganos. La evidencia preclínica⁽¹⁶⁾ y clínica⁽¹⁷⁾ aportada recientemente ha demostrado que el injerto multivisceral procedente de asistolia con perfusión normotérmica puede utilizarse con seguridad en pacientes. No obstante, las indicaciones y limitaciones del empleo de estos órganos aun están por definir.

COMPLICACIONES

Muchas de las complicaciones del TI son consecuencia de las peculiaridades del tracto gastrointestinal: gran carga de tejido linfoide del intestino, la renovación continua del epitelio intestinal y la colonización por gérmenes. De hecho, infección y rechazo son las principales complicaciones del trasplante intestinal.

Complicaciones técnicas

Las complicaciones técnicas son más frecuentes en los niños muy pequeños (menores de 2 años) siendo responsables de la mitad de los casos de pérdida del injerto. En los trasplantes que incluyen el hígado, las complicaciones biliares prácticamente han desaparecido con la técnica “en bloque”, que no precisa de reconstrucción biliar. Algunos casos presentan estenosis biliares a largo plazo, probablemente de origen isquémico o autoinmune, pero son secundarias a complicaciones técnicas.

La enterocolitis necrosante es una complicación rara, pero grave, pues se acompaña de gangrena intestinal. Su patogenia es desconocida, aunque se supone que deben de estar implicados fenómenos de isquemia-reperusión tras la isquemia fría del injerto, así como episodios de hipovolemia. El cierre de la pared, como se vio más arriba, produce complicaciones con frecuencia en niños con intestino corto.

Rechazo

El rechazo es la complicación más frecuente del TI, es la primera causa de pérdida del injerto y la segunda causa de mortalidad, por detrás solo de la sepsis. Su diagnóstico resulta con frecuencia problemático y se basa aún en criterios histológicos. Con este propósito, la toma de muestras por endoscopia, a intervalos regulares, y a demanda cuando la situación clínica lo requiera, es el procedimiento habitual de diagnóstico.

Histológicamente, el rechazo agudo se caracteriza por infiltrado de linfocitos activados en la lámina propia, lesión del epitelio de las criptas y apoptosis. Se estratifica en indeterminado, leve, moderado y grave. Las características principales de los distintos grados de rechazo se recogen en la tabla II.

El rechazo crónico es una entidad de importancia creciente, conforme se incrementa la experiencia con TI. Cursa con diarrea y hemorragias, con zonas de estenosis y dilataciones demostrables por radiología. Histológicamente se caracteriza por pérdida de las criptas y vellosidades, existencia de infiltrado predominantemente plasmocitario y ulceraciones. Las lesiones epiteliales son consecuencia tanto del daño directo de la respuesta inmune, como del daño indirecto secundario a arteriopatía obliterante, al ser el endotelio igualmente tejido diana en este tipo de rechazo.

El rechazo humoral, muy conocido en el trasplante renal, se ha reconocido en el trasplante intestinal recientemente. Su diagnóstico presenta más dificultades que el rechazo celular agudo, los hallazgos más característicos son la capilaritis y la endotelitis. La presencia de C4b, producto derivado del complemento característico de este rechazo, en presencia de DSA, se consideraba diagnóstica inicialmente, pero este hallazgo no es constante. Además, el rechazo humoral casi siempre se presenta combinado con un componente de rechazo celular, lo cual complica aún más el diagnóstico preciso. Los pacientes pediátricos no suelen presentar anticuerpos específicos frente al donante (DSA), excepto los casos de retrasplante, en el adulto, la presencia de estos anticuerpos es algo más frecuente.

Tabla II. Criterios histológicos y grados de rechazo en trasplante intestinal.

Grado	Hallazgos principales
Indeterminado	Infiltrado inflamatorio mínimo localizado, mínima lesión de las criptas, incremento de apoptosis en las criptas (habitualmente < 6 apoptosis/10 criptas), mínima o nula distorsión de la arquitectura, no úlceras mucosas, cambios insuficientes para el diagnóstico de rechazo agudo leve.
Leve	Infiltrado inflamatorio leve localizado con linfocitos activados, leve lesión en las criptas, aumento de apoptosis en las criptas (> 6 cuerpos apoptóticos/10 criptas), distorsión leve de la arquitectura, no úlceras en mucosa.
Moderado	Infiltrado inflamatorio moderado disperso en lámina propia, daño epitelial difuso en las criptas, incremento de apoptosis en las criptas con apoptosis confluentes, distorsión marcada de la arquitectura, puede verse arteritis de la íntima de leve a moderada, no úlceras en mucosa.
Grave	Lesiones de rechazo moderado y úlceras en mucosa. Puede verse arteritis de la íntima grave o arteritis transmural.

Adaptado de: Wu, et al. Am J Gastroenterol. 2006;101: 1617-24.

Sin embargo, los anticuerpos preformados no parecen influir en la pérdida del injerto; los verdaderamente peligrosos, los que desencadenan el rechazo y puede llevar a la pérdida del injerto son los anticuerpos *de novo*⁽¹⁰⁾.

El tratamiento del rechazo celular se basa en un aumento de la inmunosupresión, que suele incluir bolos de esteroides, optimización de la inmunosupresión basal (habitualmente tacrolimus) y uso de uno de los agentes empleados en la inducción: basiliximab, timoglobulina o alentuzumab, dependiendo de las características del paciente y de las drogas utilizadas con anterioridad. En el caso del rechazo crónico el tratamiento es similar, aunque la respuesta es mucho peor al tratarse de lesiones irreversibles, y el resultado final es la pérdida del injerto. En el caso del rechazo humoral, lo más rápido es la eliminación de los anticuerpos circulantes mediante la administración de inmunoglobulinas y plasmaféresis. A largo plazo, agentes como el rituximab (anti CD20) y el bortezomib (inhibidor del proteasoma), han demostrado buenos resultados⁽¹⁸⁾.

Infección

Segunda complicación por orden de frecuencia, después del rechazo, y la principal causa de muerte, responsable del 50% del total. El uso de accesos venosos profundos, la sepsis de origen intraperitoneal, por problemas técnicos (dehiscencia,

perforación, necrosis, etc.) y la translocación bacteriana predisponen al desarrollo de fenómenos sépticos. Existe, además, una estrecha relación entre sepsis y rechazo, de manera que ambos fenómenos se retroalimentan de forma recíproca.

Infecciones por gérmenes oportunistas

La medicación inmunosupresora evita la aparición de complicaciones inmunológicas, pero deprime la inmunidad celular, siendo superior la inmunosupresión basal que recibe un receptor de un TI, a la de por ejemplo enfermos con trasplantes de hígado, corazón o riñón. En consecuencia, las infecciones por gérmenes oportunistas son más frecuentes en el TI que en otros trasplantes de órganos sólidos. La infección por citomegalovirus ha sido una fuente importante de morbilidad, aunque actualmente ha sido bien controlada con la combinación de medidas preventivas y profilácticas. Las infecciones por adenovirus son responsables de muchos casos de diarrea postrasplante, y recientemente se han relacionado con infecciones por patógenos no descritas previamente en otros trasplantes de órganos sólidos, como la infección por calicivirus, que produce diarrea secretora.

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante

Son lesiones relacionadas habitualmente con una infección por virus de Epstein-Barr, que tiene una afinidad especial por los linfocitos B. Debido a la inmunosupresión, los linfocitos B infectados proliferan, con posterior malignización en algunos casos, generalmente bajo la forma de linfoma de células B no Hodgkin. Los niños son más susceptibles que los adultos para desarrollar esta complicación, cuya incidencia en algunas series es próxima a un 30% de los casos, aunque en los últimos años se han observado menos casos que en las series históricas. El tratamiento consiste en la reducción/retirada de la inmunosupresión y uso de antivirales. El anticuerpo anti-CD20+ (rituximab) constituye la segunda línea de tratamiento. En ausencia de respuesta se recomienda monoquimioterapia a baja dosis. El mejor tratamiento es la prevención; la determinación de la carga viral en sangre periférica, mediante técnicas de amplificación de ADN, cualitativas o cuantitativas, permite modificar los niveles de inmunosupresión en niños infectados. Para el diagnóstico precoz, se usa la tinción nuclear con hibridación in situ del ARN de transcripción del virus de Epstein-Barr (EBER), con una sonda EBER-1 que permite detectar la existencia del virus en tejido antes del desarrollo de la complicación.

Dismotilidad y diarrea

La diarrea secretora postrasplante en ocasiones constituye un problema grave, especialmente en los niños. En algunos casos se asocia a rechazo, y responde a un incremento de la inmunosupresión. En la mayoría de los casos, la etiología no es muy clara, implicándose la acción de determinados virus, trastornos de motilidad, la denervación con alteración del tono simpático, la desconexión linfática, denervación intestinal, incremento de la carga osmótica intraluminal por malabsorción de ácidos grasos hidroxilados, carbohidratos y

sales biliares, enfermedad de injerto contra huésped y efectos adversos de la inmunosupresión (micofenolato mofetilo particularmente).

En la mayoría de los casos, es difícil distinguir una diarrea secretora de una infección, o incluso de un rechazo, con las consiguientes dudas respecto al tratamiento, que es muy distinto en cada caso. Por tanto, la biopsia suele ser necesaria ante la mínima sospecha de rechazo.

Aversión a los alimentos

Complicación muy frecuente, especialmente en niños con fallo intestinal secundario a problemas neonatales, y que nunca han recibido alimentación por vía oral, así como en enfermos con pseudo-obstrucción idiopática crónica intestinal, que relacionan la alimentación oral con experiencias previas desagradables de dolor abdominal, flatulencia etc. No parece corregirse con el tiempo, requiriendo en algunos casos de apoyo psicológico. A los 5 años del trasplante intestinal, más de la mitad de los niños trasplantados sufren esta complicación.

Enfermedad de injerto contra receptor

Esta complicación es excepcional en el resto de trasplantes de órgano sólido, pero muy conocido en el campo del trasplante de progenitores hematopoyéticos. En el trasplante intestinal, se presenta en el 10% de los pacientes y la mortalidad suele ser elevada, en torno al 50%⁽¹⁹⁾. Probablemente, la gran carga linfoide del injerto intestinal o multivisceral justifican esta singularidad. De hecho, en el trasplante multivisceral se produce con mayor frecuencia que en el de intestino aislado. El cuadro se define por la afectación cutánea, que consiste en una erupción maculo-papular diseminada, que incluye plantas y palmas. Otros órganos afectados con frecuencia son el pulmón y el intestino nativo. Produce diarrea, lesiones cutáneas y colestasis.

El tratamiento, paradójicamente, consiste en aumentar la inmunosupresión, al igual que en el rechazo celular agudo. La respuesta es muy variable y en los pacientes que fallecen, la causa suele ser la infección en el contexto del tratamiento inmunosupresor. Ha demostrado ser eficaz en algunos casos la fotoaféresis extracorpórea, el tratamiento con células madre mesenquimales, y más recientemente el ruxotnilib (inhibidor de quinasa).

Recidiva de la enfermedad

Solo descrita hasta el momento en adultos. Existen casos documentados de recurrencia de enfermedad de Crohn, y en tumor desmoide en enfermos con síndrome de Gardner.

Trastornos psiquiátricos

Son más frecuentes en niños mayores, como consecuencia de la gravedad de la enfermedad, dependencia prolongada de nutrición parenteral, enfermedad crónica etc. El principal trastorno es la depresión, aunque también se han descrito cuadros psicóticos. Al margen del cuadro específico o la medicación recibida, la mayoría de los pacientes requieren apoyo psicológico en algún momento.

Tabla III. Características clínicas de todos los trasplantes intestinales pediátricos del registro internacional (1985-2017).

	<i>N= 2.080 trasplantes</i>
Edad media (años) al trasplante (Q1;Q3)	2,5 (1,1;6,3)
Sexo masculino, n(%);	1.177(57);
Sexo femenino, n(%)	903 (43%)
Tipo de trasplante, n (%)	
TIA	725 (35)
THI	966 (46)
TMVM	47 (2)
TMV	342 (16)
Indicación del trasplante^a, n (%)	
Síndrome de intestino corto	1245 (65)
Trastorno de motilidad	381 (20)
Enfermedad de la mucosa intestinal	174 (9)
Re-trasplante	91 (5)
Tumor	22 (1)
Causa de intestino corto^b, n (%)	
Gastrosquisis	473 (38)
Vólvulo	315 (25)
Enterocolitis necrosante	290 (23)
Atresia intestinal	49 (4)
Isquemia	24 (2)
Trauma	24 (2)
Otras	150 (12)
Mantenimiento con rapamicina, n (%)	160 (8)

Adaptado de: Raghu, et al. *Pediatr Transplant.* 2019; 23: e13580.

^aLos valores no suman el total de trasplantes por pérdida de datos

^bAlgunos pacientes tienen más de una causa de inclusión, el denominador del porcentaje= 1.245 con intestino corto.

RESULTADOS

Experiencia mundial

Entre 1985 y 2017 se realizaron 2.080 trasplantes en 2.010 receptores pediátricos. Un total de 72 centros han contribuido al registro, aunque en los últimos años solo 35 centros proporcionaron nuevos datos; y hay constancia de que al menos 20 centros cerraron su programa de trasplante intestinal pediátrico. Las características clínicas de los 2.080 trasplantes se resumen en la tabla III. El tipo de trasplante más frecuente es el hepatointestinal (46%), seguido del de intestino delgado (36%), con una tendencia creciente en la última década. Se ha registrado una tendencia creciente al uso del trasplante sin el hígado incluido, aunque el multivisceral ha aumentado ligeramente; al igual que la inclusión del colon en el injerto.

Supervivencia

Según los últimos datos publicados por el ITR, la supervivencia global del injerto a 1 año y a los 5 años es de 66,1%

Tabla IV. Causas de fallecimiento

<i>Causa de fallecimiento</i>	<i>% del total de pérdidas</i>
Sepsis	57%
Otras	41%
Desconocida	20%*
Rechazo/fallo de injerto	19%
Cardiovascular/infarto	11%
ELPPT/linfoma	8%
Fallo renal	4%
Fallo hepático	4%
Fallo respiratorio	4%
Complicaciones técnicas	3%

ELPPT: Enfermedad linfoproliferativa postrasplante.
*Incluida por ser causa de mortalidad en periodos registrados con anterioridad.

y 47,8% respectivamente; y la supervivencia del paciente a 1 año y 5 años fue de 72,2% y 57,2%.

En el análisis de regresión uni y multivariante, se observó que la supervivencia global del injerto se asociaba con mayor fuerza con tratarse de un primer trasplante (frente a un retrasplante) (HR= 0,48; 95% IC: 0,33-0,68), acudir desde su domicilio (frente a estar hospitalizado) (HR= 0,70; 95% IC: 0,58-0,85), injerto con hígado incluido (HR= 0,66; 95% IC: 0,56-0,79), y trastorno de mucosa o de motilidad como indicación. La supervivencia del paciente se relacionó con acudir desde su domicilio al trasplante y con tratarse de un primer injerto.

Causa de muerte y causa pérdida del injerto

La sepsis es la principal causa de muerte (Tabla IV), seguida del fallo del injerto y el síndrome linfoproliferativo/linfoma. En una proporción importante de enfermos la causa no se conoce bien o no se registra de forma específica. Finalmente, la causa más frecuente de pérdida del injerto es con diferencia el rechazo, seguida de la muerte del paciente (Tabla V).

Autonomía digestiva

La autonomía digestiva completa se alcanzó en el 60% de los casos, y un 9% requería solo fluidos por vía parenteral. El porcentaje de pacientes que alcanza autonomía completa aumenta progresivamente en cada actualización del registro, y se ha comprobado que aquellos en los que se incluyó el colon en el injerto consiguieron mejores resultados, alcanzando la autonomía en un 75% de los casos.

Calidad de vida

Se ha demostrado, como en otras enfermedades, que la percepción del paciente mejor que la de sus cuidadores, y que normalmente presentan resultados en las escalas habituales de calidad de vida similares a otras enfermedades crónicas o incluso similares a los controles sanos⁽²⁰⁻²²⁾. No obstante, la mayoría de los estudios han utilizado cuestionarios adaptados

Tabla V. Causas de pérdida del injerto intestinal

<i>Causa de pérdida del injerto</i>	<i>% del total de pérdidas</i>
Rechazo	56%
ELPPT	10%
Infección (no ELPPT)	0%*
Quirúrgica (trombosis, vólvulo, etc.)	8%
Pobre función del injerto	8%
Otras	2%
Fallecimiento	16%

ELPPT: Enfermedad linfoproliferativa postrasplante.
*Incluida por ser causa de mortalidad en periodos registrados con anterioridad.

pero no específicos por lo que los resultados, a pesar de la concordancia mostrada en sus resultados, no deben considerarse definitivos.

En un estudio reciente, en 38 pacientes con más de 10 años de seguimiento⁽²³⁾ se comprobó que 11 (28%) precisaban atención psiquiátrica; 5 sufrían depresión y 6 trastornos de conducta. Se observó que seguían necesitando una media de 5 medicaciones diarias. La media de deposiciones diarias fue de 3, otros 4 tenían un estoma y 1 presentaba incontinencia. Más de la mitad tuvieron un ingreso hospitalario en los últimos 5 años con una duración media de 7 días. Dos de ellos padecían adicción al alcohol y 1 consumía drogas. En la esfera social, de los 18 mayores de edad, 3 tenían trabajo estable, 4 estaban en paro, y el resto seguían completando su periodo formativo.

BIBLIOGRAFÍA

- Vianna RM, Mangus RS. Present prospects and future perspectives of intestinal and multivisceral transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12(3): 281-6.
- Lillehei RC, Goot B, Miller FA. The physiological response of the small bowel of the dog to ischemia including prolonged in vitro preservation of the bowel with successful replacement and survival. *Ann Surg*. 1959; 150: 543-60.
- Manax WG, Bloch JH, Eyal Z, Lillehei RC. Experimental preservation of the small bowel. *Am J Surg*. 1965; 109: 26-31.
- Wilmore DW, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. *JAMA*. 1968; 203(10): 860-4.
- Lillehei RC, Idezuki Y, Feemster JA, Dietzman RH, Kelly WD, Merkel FK, et al. Transplantation of stomach, intestine, and pancreas: experimental and clinical observations. *Surgery*. 1967; 62(4): 721-41.
- Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, Goulet OJ, Grant D, Langan AN, et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001; 5(2): 80-7.
- Kaufman SS, Avitzur Y, Beath SV, Ceulemans LJ, Gondolesi GE, Mazariegos GV, et al. New insights into the indications for intestinal transplantation - Consensus in the year 2019. *Transplantation*. 2020; 104(5): 937-46.
- Jain V, Poddar U, Negi TS, Saraswat VA, Krishnani N, Yachha SK, et al. Utility and accuracy of transient elastography in determining liver fibrosis: a case-control study. *Eur J Pediatr*. 2020; 179(4): 671-7.
- Lawrence AE, Dienhart M, Cooper JN, Lodwick D, Lopez JJ, Fung B, et al. Ultrasound elastography as a non-invasive method to monitor liver disease in children with short bowel syndrome: Updated Results. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(6): 1179-83.
- Talayero P, Ramos Boluda E, Gómez Massa E, Castro Panete MJ, Prieto Bozano G, Hernández Oliveros F, et al., Donor-specific antibodies in pediatric intestinal and multivisceral transplantation: The role of liver and human leukocyte antigen mismatching. *Liver Transpl*. 2018; 24(12): 1726-35.
- Hibi T, Chen Y, Kim JI, Lee MD, Matsuura T, Ueno T. Current status of intestinal transplantation in East Asia. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020; 25(2): 165-8.
- Tzvetanov IG, Tulla KA, D'Amico G, Benedetti E. Living donor intestinal transplantation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018; 47(2): 369-80.
- Gangemi A, Tzvetanov IG, Beatty E, Oberholzer J, Testa G, Sankary HN, et al., Lessons learned in pediatric small bowel and liver transplantation from living-related donors. *Transplantation*. 2009; 87(7): 1027-30.
- Stringa P, Papa-Gobbi R, Vela M, Gentilini MV, Machuca M, Klin P, et al., Native spleen preservation during visceral transplantation inhibits graft-versus-host-disease development: Clinical and experimental study. *Ann Surg*. 2023; 277(1): e235-e244.
- Hernandez F, Andres AM, Encinas JL, Domínguez E, Gamez M, Murcia FJ, et al. Preservation of the native spleen in multivisceral transplantation. *Pediatr Transplant*. 2013; 17(6): 556-60.
- Stringa P, Vecchio Dezillio LE, Talayero P, Serradilla J, Errea A, Machuca M, et al., Experimental assessment of intestinal damage in controlled donation after circulatory death for visceral transplantation. *Transpl Int*. 2023; 36: 10803.
- Andres AM, Encinas JL, Sánchez-Galán A, Rodríguez JS, Estefanía K, Sacristan RG, et al., First case report of multivisceral transplant from a deceased cardiac death donor. *Am J Transplant*. 2023 [En prensa]. doi: 10.1016/j.ajt.2022.12.021
- Idica A, Kaneku H, Everly MJ, Trivedi HL, Feroz A, Vanikar AV, et al. Elimination of post-transplant donor-specific HLA antibodies with bortezomib. *Clin Transpl*. 2008: 229-39.
- Andres AM, Santamaría ML, Ramos E, Sarriá J, Molina M, Hernandez F, et al. Graft-vs-host disease after small bowel transplantation in children. *J Pediatr Surg*. 2010; 45(2): 330-6; discussion 336.
- Andres AM, Alameda A, Mayoral O, Hernandez F, Dominguez E, Martinez Ojinaga E, et al. Health-related quality of life in pediatric intestinal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2014; 18(7): 746-56.
- Ngo KD, Farmer DG, McDiarmid SV, Artavia K, Ament ME, Vargas J, et al. Pediatric health-related quality of life after intestinal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2011; 15(8): 849-54.
- Sudan D, Horslen S, Botha J, Grant W, Torres C, Shaw B Jr, et al. Quality of life after pediatric intestinal transplantation: the perception of pediatric recipients and their parents. *Am J Transplant*. 2004; 4(3): 407-13.
- Norsa L, Gupte G, Ramos Boluda E, Joly F, Corcos O, Pirenne J, et al. Life of patients 10 years after a successful pediatric intestinal transplantation in Europe. *Am J Transplant*. 2018; 18(6): 1489-93.