

TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO: COMPLICACIONES Y AGENTES INMUNOSUPRESORES

SANDRA P CONCHA S, M.D.¹ ANA ROCÍO GUZMÁN B, M.D.² CARLOS ALBERTO VELASCO B, M.D.³

RESUMEN

Las complicaciones postoperatorias del trasplante hepático incluyen disfunción primaria, hemorragia postoperatoria, trombosis de la arteria hepática, trombosis de la vena porta, filtración biliar, y obstrucción biliar. Entre las complicaciones gastrointestinales se encuentran: la perforación, la obstrucción, el sangrado, y la pancreatitis. Puede ocasionarse luego de un trasplante hepático un rechazo agudo un rechazo crónico. Las complicaciones infecciosas postrasplante hepático pueden ser bacterianas, por hongos (*Candida albicans* o *Aspergillus*), virales (Citomegalovirus, *Epstein-barr*, enfermedad linfoproliferativa postrasplante). Entre los agentes inmunosupresores utilizados en el trasplante hepático están los esteroides, la ciclosporina, el tacrolimus, el micofenolato mofetil, el sirulimus, y el OKT3. El trasplante de hepatocitos es una alternativa de tratamiento para las enfermedades en las cuales la integridad estructural del hígado está intacta.

Palabras claves: Trasplante hepático, Complicaciones, Agentes inmunosupresores, Niños

SUMMARY

The postoperative complications of the hepatic transplant included primary dysfunction, postoperative hemorrhage, thrombosis of the hepatic artery, thrombosis of the vein carries, biliary filtration, and biliary obstruction. Among the gastrointestinal complications they are: the perforation, the obstruction, the bled one, and the pancreatitis. A acute rejection can be caused after a hepatic transplant or a chronic rejection. The infectious complications hepatic postrasplant can be bacterial, for fungi (*Candida albicans* or *Aspergillus*), viral (Citomegalovirus, *Epstein-barr*, disease linfoproliferative postrasplant). Among the agents immunosuppressants used in the hepatic transplant are the steroids, the ciclosporin, the tacrolimus, the micofenolate mofetil, the sirulimus, and the OKT3. The transplant of hepatocytes is an alternative of treatment for the diseases in which the structural integrity of the liver intact this one.

Key words: Liver transplantation, Complications, Agents immunosuppressants, Children

¹ MD. Pediatra. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

² M.D. Estudiante de postgrado en pediatría. Universidad del Valle Cali, Colombia

³ MD. Pediatra. Gastroenterólogo y Nutriólogo. Especialista en Docencia Universitaria. Candidato a Maestría en Epidemiología. Profesor Titular Universidad del Valle. Director Grupo de Investigación GASTROHNUP. cvelasco@univalle.edu.co. Cali, Colombia

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones postquirúrgicas del trasplante hepático en niños, pueden ser gastrointestinales, infecciosas, entre otras, además del rechazo agudo ó crónico. En su manejo se incluyen diversos agentes inmunosupresores, además el trasplante de hepatocitos.

Recibido para publicación: enero 15, 2009

Aceptado para publicación: julio 15, 2009

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

DISFUNCIÓN PRIMARIA

La disfunción primaria del injerto no está asociada con complicaciones técnicas y usualmente ocurre en el postoperatorio inmediato. Es una rara complicación en pacientes pediátricos, con una incidencia de menos del 5%, pero con una mortalidad mayor de 80% sin retrasplante¹. **Etiología:** Esteatosis del donador, donador de extrema edad, estadía prolongada del donador en el hospital, tiempo de isquemia en frío mayor de 18 horas. **Signos y síntomas:** pobre perfusión del injerto, consistencia dura o cauchosa del injerto, mínima o ausente producción biliar, coagulopatía, acidosis láctica, incremento significativo de bilirrubinas y aminotransferasas (usualmente el pico es entre las 48 horas y luego disminuye gradualmente), progresiva falla renal y encefalopatía hepática. **Diagnóstico:** Monitoria frecuente de aminotrasnferasas, ecografía hepática para evaluar vasos y sistema biliar, biopsia hepática para confirmar el diagnóstico². **Tratamiento:** El retrasplante inmediato depende del grado de disfunción y la disponibilidad de órgano, la administración de inmunosupresión podría resultar en niveles tóxicos debido a disminución en el metabolismo hepático. Considerar PROSTIN.

HEMORRAGIA POSTOPERATORIA

El sangrado intraabdominal es la más común complicación después del trasplante hepático, y la más frecuente causa de inestabilidad hemodinámica y falla renal¹. La hemorragia postoperatoria ocurre entre el 7% y el 15% de

los niños trasplantados, y cerca del 50% requiere exploración quirúrgica. **Etiología:** Filtración de la anastomosis vascular (usualmente se resuelve con reparación quirúrgica), aneurisma de la arteria esplénica preexistente (identificado a través de TAC o ecografía preoperatoria, el tratamiento es ligar la arteria esplénica durante el trasplante)². **Signos y síntomas:** Hipotensión, taquicardia, oliguria, disminución del hematocrito y la hemoglobina, incremento del perímetro abdominal, irritabilidad, drenaje sanguinolento. **Diagnóstico:** Ecografía hepática y TAC abdominal. **Tratamiento:** Transfusión si es necesario, corrección de la coagulopatía y exploración quirúrgica¹.

TROMBOSIS DE LA ARTERIA HEPÁTICA (TAH)

El total de incidencia de complicaciones vasculares es alrededor del 21%³ y de éstos, la TAH es la complicación más común en niños menores de un año, y es la causa primaria de falla en el injerto entre el 4% y 26% de hígados trasplantados³, mucho mayor comparado con la incidencia en los adultos que solo alcanza el 7%, esto en parte se debe al calibre más pequeño de las arterias, y a las grandes fluctuaciones postoperatorias de factores de coagulación y hematocrito en los niños⁴. Las complicaciones vasculares tienen un alto impacto en el resultado del trasplante hepático pediátrico; estudios han mostrado que la frecuencia de sobrevida es significativamente menor en aquellos pacientes que presentaron alguna complicación vascular³. La TAH es frecuentemente asociada con complicaciones del tracto biliar, y ocurre comúnmente durante la primera semana post-trasplante, y es necesario realizar ecografías hepáticas frecuentes los

primeros 5 días. **Etiología:** Existen algunos factores de riesgo relacionados con TAH, a saber: errores técnicos de la anastomosis arterial; tiempo quirúrgico prolongado; factores inmunológicos (anticuerpos anticardiolipina son encontrados en el 40% a 60% de pacientes con lupus y trombocitopenia, pero también en pacientes con otras enfermedades autoinmunes o cirrosis hepática, lo que podría contribuir en la patogénesis de TAH después del trasplante); técnica de preservación del injerto (idealmente usar nitroprusiato de sodio o nifedipina en infusión después del trasplante para prevenir el vasoespasmo, especialmente si se ha tenido un tiempo de preservación largo⁴); anormalidades en la coagulación como deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina III⁵; infecciones (muchos estudios han mostrado una asociación positiva entre el uso de donadores seropositivos para CMV en un paciente seronegativo y la incidencia de TAH en los primeros 30 días después del trasplante. La infección por CMV igual que otros virus como herpes virus tipo 1, 2, 6 y 7 puede producir un estado de activación continua de factores inflamatorios y de coagulación, lo que favorece una rápida respuesta procoagulante, que contribuye a trombosis vascular, sobre todo en pacientes trasplantados sin anticuerpos para CMV⁴). Otras causas incluyen sobrecorrección de coagulopatía, sobretransfusión, hipercoagulabilidad post-trasplante, rechazo agudo con incremento de la resistencia vascular intrahepática secundaria, pancreatitis aguda postoperatoria, e injuria de la microcirculación hepática. **Signos y síntomas:** La presentación clínica varía desde leve aumento de aminotransferasas y bilirrubinas hasta necrosis hepática fulminante, ésta variación está asociada en parte con el tiempo en el cual se desarrolla la TAH. Se reconocen dos formas de TAH, presentación aguda que resulta en una injuria masiva de hepatocitos y ductus biliares, cuyo daño isquémico puede ocasionar dehiscencia

de la anastomosis biliar, necrosis de los ductus, biliomas o abscesos intrahepáticos y bacteriemia; por ésta razón la presentación clínica con sepsis biliar es un evento común en la TAH temprana. La presentación tardía generalmente se asocia a curso clínico leve⁴. Otros síntomas incluyen fiebre, dolor abdominal y falla hepática fulminante secundaria a gangrena hepática aguda. Cerca del 30% son asintomáticas como resultado de circulación colateral. **Diagnóstico:** Ecografía doppler hepática, pruebas de función hepática, exploración quirúrgica. **Tratamiento:** Trombectomía con revascularización del injerto, exploración quirúrgica, terapia de oxigenación hiperbárica (en las primeras 24 horas de diagnóstico o inmediatamente después de la revisión, se usa para prevenir la gangrena hepática, en sesiones de 90 minutos, el paciente puede necesitar sedación, el barotrauma se previene premedicando con pseudoefedrina)³; antibióticos (ampicilina, ceftriaxona o piperacilina-tazobactam); drenaje quirúrgico; retransplante como resultado de falla hepática intratable o complicaciones sépticas, sobre todo si el estado de trombosis de la arteria se ha mantenido por más de un día. Aunque la eficacia de la aspirina en la prevención de TAH es debatida, su uso se considera benéfico, el diámetro de la arteria tiene un importante papel en éste contexto, un diámetro de 3 mm o menos se ha reportado como factor de riesgo para TAH³.

TROMBOSIS DE LA VENA PORTA

Es un evento poco común en el trasplante hepático pediátrico, puede comprometer solo la vena porta principal o extenderse a la mesentérica superior y/o venas esplénicas. Se presenta en un rango de 1% a 8%, aunque su incidencia es menor que la TAH, las consecuencias pueden ser tan graves debido a falla en el injerto y necesidad quirúrgica³. **Etiología:** Factores similares a la trombosis de la arteria hepática, esplenectomía, técnica quirúrgica

y procedimientos previos en el sistema porta. Sin embargo, niños con atresia de vías biliares tienen mayor riesgo para complicaciones de la vena porta debido a pobre calidad o ausencia de la vena porta como resultado de esclerosis por colangitis o cirugías previas³. **Signos y síntomas:** Fiebre, taquicardia, leucocitosis, elevación de las pruebas hepáticas, ascitis y distensión abdominal, necrosis hepática con falla hepática fulminante. **Diagnóstico:** Ecografía hepática, angiografía. **Tratamiento:** En el postoperatorio inmediato: exploración quirúrgica y revisión. En el postoperatorio tardío: balón de dilatación percutánea, con riesgo de infección, trombosis con consecuente embolia séptica. Cortocircuito esplenorenal distal para descomprimir el sistema porta. Reemplante en casos de falla hepática fulminante. Considerar anticoagulantes².

FILTRACIÓN BILIAR

Usualmente ocurre en los primeros meses con una incidencia de 10% a 30% en pacientes pediátricos. **Etiología:** Complicaciones anastomóticas, asociación con trombosis de la arteria hepática, filtración de un sitio de salida del tubo en T, filtración de un ductus aberrante, necrosis de ductus biliar (manual). **Signos y síntomas:** Fiebre, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, leucocitosis, taquicardia, elevación de las bilirrubinas, bilis en drenaje abdominal. **Diagnóstico:** Ecografía abdominal, TAC abdominal, colangiografía. **Tratamiento:** Si la filtración es pequeña: drenaje percutáneo, antibióticos intravenosos. Si el drenaje es mayor o el drenaje percutáneo no dió resultado hay que realizar exploración quirúrgica y revisión con drenaje. Si se remueve el tubo – T: colocación endoscópica de stent⁶.

OBSTRUCCIÓN BILIAR

Es la complicación biliar más común en pediatría,

e presenta entre el 25% y 35% de los casos¹. **Etiología:** Complicación anastomótica, resultado de TAH o estenosis, secuela de injuria isquémica, recurrencia de la enfermedad, oclusión del tubo-t, hemobilia con formación de coágulo. (manual). **Signos y síntomas:** Severa colangitis: fiebre, dolor abdominal, taquicardia, leucocitosis, bacteriemia, e inestabilidad hemodinámica¹. Bacteriemia. **Diagnóstico:** Ecografía abdominal: puede usarse como tamizaje, pero puede no identificar el sitio de obstrucción, TAC abdominal, colangiografía percutánea transhepática, biopsia hepática. **Tratamiento:** Dilatación con balón, terapia antibiótica con ampicilina, ceftriaxona o piperacilina-tazobactam, reconstrucción biliar, reemplante es requerido si hay cirrosis biliar².

COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

La más común complicación gastrointestinal, después de un trasplante hepático pediátrico incluye perforación, obstrucción y sangrado.

Perforación. La perforación intestinal es una complicación postrasplante hepático importante, su incidencia se ha reportado entre un 6.4% a 20% en pacientes pediátricos. La causa usualmente es multifactorial, pero se incluyen como factores de riesgo, historia previa de cirugía abdominal (especialmente Kasai), altas dosis de esteroides que induce úlcera gástrica sangrado y perforación, infección por CMV que puede ocasionar enteritis, larga duración de la intervención quirúrgica, laparotomía por sangrado postoperatorio, embolismo de vena porta⁷, filtración anastomótica (poco común) y enfermedad post-trasplante linfoproliferativa. **Signos y síntomas:** Dolor abdominal, distensión, fiebre, náuseas, vómito, infecciones polimicrobianas o fúngicas intraabdominales, bacteriemia. **Diagnóstico:** Serie abdominal: podría mostrar aire libre bajo el diafragma. La paracentesis abdominal

positivos⁷. **Tratamiento:** Exploración quirúrgica y reparación, antibióticos y antifúngicos.

Obstrucción. Etiología: Adhesiones, hernia interna o vólvulos. **Signos y síntomas:** Dolor abdominal, distensión, rigidez, fiebre, náuseas y vómito. **Diagnóstico:** Serie abdominal y TAC abdominal. **Tratamiento:** Drenaje por tubo, antibiótico y antifúngicos, posible exploración quirúrgica².

Sangrado. Etiología: Altas dosis de esteroides, filtración en la anastomosis, sangrado de la reconstrucción de la Roux en y biliar, infección por citomegalovirus, desorden linfoproliferativo post-trasplante, estrés, várices esofágicas persistentes e hipertensión portal secundaria a trombosis de la vena porta y disfunción del injerto. **Signos y síntomas:** Dolor abdominal, distensión abdominal, disminución del apetito, disminución de la hemoglobina y hematocrito, palidez, hematemesis, melena, sangrado y coágulos en materia fecal. **Diagnóstico:** Ecografía abdominal y endoscopia. **Tratamiento:** Endoscopia con cauterización, escleroterapia, exploración quirúrgica, antiácidos y bloqueadores H₂, transfusión de glóbulos rojos si es necesario, disminución de la inmunosupresión en caso de CMV o EBV, infusión de octreotide².

Pancreatitis. La elevación de amilasas en sangre ocurre en algunos pacientes trasplantados, algunos de los cuales son asintomáticos, otros pueden desarrollar enfermedad significativa. **Etiología:** Manipulación quirúrgica, medicamentos como altas dosis de esteroides, azatioprina, estenosis de los ductus pancreáticos, hiperlipidemia, infección viral o bacteriana, hipercalcemia, inducido por NPT. **Signos y síntomas:** Puede ser asintomático, dolor abdominal, náusea, vómito, aumento de amilasa y lipasa, hipotensión, disminución del gasto urinario, letargia, deshidratación, efusión pleural, distress

respiratorio⁶. **Diagnóstico:** Ecografía abdominal, TAC abdominal: puede determinar abscesos, pseudoquistes o hemorragia, laboratorios: amilasa, lipasa, calcio, y triglicéridos. **Tratamiento:** Nada por vía oral, hasta mejoría clínica y normalización de las enzimas pancreáticas, luego reiniciar con dieta líquida y luego avanzar a dieta baja en grasa, adecuada nutrición con NTP continúa, mantener adecuada hidratación, analgesia para manejo del dolor (evitar morfina), niveles diarios de amilasa y lipasa, considerar colangiopancreatografía retrógrada transendoscópica².

Rechazo agudo. La incidencia en pacientes pediátricos es alrededor del 40%, y frecuentemente ocurre entre el día 7 a 14 post-trasplante. Un paciente puede presentar rechazo en cualquier momento, pero la incidencia disminuye a los 6 meses después del trasplante. La incidencia creciente durante la adolescencia, de la pérdida del injerto por rechazo se ha ligado constantemente a la no adherencia al tratamiento médico⁸. **Signos y síntomas:** Síntomas tempranos: aumento de las pruebas de función hepática, letargia, fiebre, fatiga, irritabilidad, dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea y disminución del apetito. Síntomas tardíos: ictericia, hepatomegalia, ascitis, aumento de perímetro abdominal, heces acólicas, prurito, falla para crecer, y coagulopatía. **Diagnóstico:** Pruebas de función hepática, biopsia hepática. **Tratamiento:** Evitar tratamiento empírico sin un diagnóstico definitivo de rechazo agudo, incrementar la inmunosupresión de base: tacrolimus IV podría requerirse para obtener niveles óptimos, bolos de metilprednisolona (10 mg/kg), adicionar otro medicamento (sirilimus, azatioprina, micofenolato mofetil), repetir biopsia hepática si no hay mejoría de las pruebas hepáticas, administras OKT3 o thymoglobulina si no hay mejoría con los esteroides².

Rechazo crónico. Se tiene más serias implicaciones en la pérdida del injerto,

su incidencia es del 5% a 10% en pacientes trasplantados. Sus signos y síntomas son similares al rechazo agudo. Para su tratamiento, si el paciente recibe ciclosporina, responde al cambio a tacrolimus, se pueden adicionar otros medicamentos como sirolimus. Se hace necesario el retransplante en caso de falla hepática. El rechazo se puede producir también como consecuencia de no adherencia al tratamiento médico, y la población pediátrica más expuesta a esto la constituyen los adolescentes sobre todo entre 14 y 18 años, la no adherencia al medicamento, a los controles médicos y paraclínicos aumentan el riesgo de muerte, rechazo y pérdida del injerto. Se han establecido ciertos factores de riesgo como mayor tiempo del trasplante, mayor edad, sexo femenino y menor estrato social. Por ésta razón es importante manejo integral de éstos pacientes verificando entorno familiar y problemas psicológicos⁹.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS POSTRASPLANTE HEPÁTICO

Las complicaciones infecciosas representan la causa más común de morbilidad y mortalidad postrasplante.

INFECCIONES BACTERIANAS

En receptores de órgano sólido, las bacterias más frecuentes son el estafilococo y enterococcus. Los organismos gram negativos entéricos se asocian frecuentemente con complicaciones quirúrgicas¹⁰. Se clasifican en tempranas, cuando se presentan en el primer mes postrasplante y se relacionan con el evento quirúrgico y las condiciones preexistentes¹. Hay factores no específicos predisponentes que incluyen reexploración, transfusiones sanguíneas, problemas técnicos, presencia de líneas centrales y el estado preoperatorio del paciente¹⁰. Las infecciones tardías, se presentan después del primer mes postrasplante y se relacionan con la

inmunosupresión¹. La TAH es un importante factor de riesgo para desarrollar abscesos abdominales, colangitis y bacteriemia⁴. **Signos y síntomas:** Fiebre, irritabilidad, malestar, disminución del apetito, cambios inflamatorios en sitio de inserción de catéteres, drenaje o dehiscencia de herida. **Diagnóstico:** Policultivar, radiografía de tórax, TAC abdominal (especialmente en fase temprana del postrasplante). **Tratamiento:** Iniciar después de obtener cultivos: si hay línea central, iniciar vancomicina ajustada a función renal, y si hay presencia de organismos entéricos, puede ser requerida la descontaminación oral para bacteriemia persistente. Si es posible disminuir la inmunosupresión⁶.

INFECCIONES POR HONGOS

Es una complicación fatal en pacientes postrasplante, que constituye un riesgo al momento del tratamiento, por las interacciones medicamentosas entre los antifúngicos y los inmunosupresores principalmente el tacrolimus. Se asocia con ciertos factores de riesgo como infecciones bacterianas y administración prolongada de antibacterianos en pacientes inmunosuprimidos¹¹.

Candida albicans. Se ha considerado que *Candida spp.*, es responsable de la mayor parte de los episodios de infección fúngica en ésta población de pacientes trasplantados, seguida a considerable distancia por *Aspergillus spp*¹². Usualmente presente en orofaringe, esófago y genitales en el 30% a 60% de los individuos y hasta el 100% de los pacientes trasplantados pueden ser colonizados¹¹. Varios estudios han demostrado que las complicaciones de las anastomosis vasculares y biliares, la necesidad de reintervenir o de realizar retransplantes a los pacientes, las infecciones bacterianas y los elevados requerimientos transfusionales durante la intervención quirúrgica se encuentran entre los

principales factores que incrementan el riesgo en pacientes postrasplante hepático, sobre todo si es su primera infección¹⁸. **Signos y síntomas:** Fiebre alta por al menos 3 días, faringitis frecuentemente exudativa, hepatoesplenomegalia, diarrea, deposiciones con sangre, ascitis, hepatitis, neumonitis, encefalitis, linfadenopatía periférica, fatiga, pérdida de peso, pancitopenia, leucopenia y linfocitosis atípica. **Diagnóstico:** TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis, biopsia hepática, endoscopia, PCR EBV su valor normal es indetectable, el síndrome linfoproliferativo se asocia con niveles mayores de 200 copias, biopsia de adenopatías. **Tratamiento:** Suspender la inmunosupresión, administrar ganciclovir (10 mg/kg/día), toma semanal de PCR EBV y pruebas de función hepática, continuar terapia hasta evidencia clínica y virológica de resolución de enfermedad: si la infección es refractaria tratar con rituximab, quimioterapia o interferon¹⁰.

AGENTES INMUNOSUPRESORES

ESTEROIDES

Primeros medicamentos usados en controlar el rechazo. Siguen siendo un elemento esencial del régimen inmunosupresivo. Son universalmente empleados en terapia de inducción en combinación con otros agentes. Son esenciales en el tratamiento de rechazo agudo, en dosis de 10 mg/kg/día, con dosis máxima de 1gr. Su mecanismo inmunosupresivo, radica en la supresión de producción de anticuerpos; inhibición de la síntesis de citoquinas tales como interleukin-2 (IL-2) e interferón γ ; reducción en la proliferación de las células T Helper, de las células T citotóxicas, y de las células de B; y la migración y la actividad de neutrófilos^{20,21}. **Efectos adversos:** hiperglicemia, hipertensión, irritabilidad, fascies cushinoides, acné, supresión de crecimiento y osteoporosis.

CICLOSPORINA

La ciclosporina y el tacrolimus se clasifican como inhibidores de calcineurina porque impiden la respuesta de las células T y la unión a proteínas intracelulares llamadas inmunophilins. El complejo de la immunophilin-droga compete e inhibe la actividad de calcineurina, lo que bloquea indirectamente la transcripción de citocinas, particularmente IL-2, que regulan la respuesta proliferativa de las células T. Dosis oral de 5-10 mg/kg/día. Mantener niveles de 300 -700 ng/dl para inducción, luego tener niveles de mantenimiento de 200 el primer año. La mayor depuración de este medicamento y su baja biodisponibilidad en niños, hace que se requieran dosis mayores comparados con los adultos. La introducción de la ciclosporina en microemulsión, ha mejorado el tratamiento de los pacientes trasplantados de hígado²². No administrar ciclosporina con tacrolimus concomitantemente. **Efectos adversos:** hipertensión, hiperplasia gingival, disfunción renal, tremor, convulsiones, hirsutismo, hipomagnesemia, hiperkalemia, incremento del riesgo de infección, hiperlipidemia y desorden linfoproliferativo²¹.

TACROLIMUS

Potente inmunosupresor, inhibidor de la calcineurina, usado desde 1989, es considerado como un inmunosupresor primario. La mayoría de las veces se cambia a tacrolimus por rechazo agudo o crónico y resistencia a esteroides. Éste medicamento es mas soluble en agua y menos dependiente de sales biliares para su absorción, resultando en mejor biodisponibilidad que la ciclosporina²³. Dosis oral de 0.2 mg/kg/día dividido cada 12 h, se puede usar en infusión continua endovenosa en casos de rechazo severo. Mantener niveles de 10-15 ng/ml de

0-1 mes, 8-10 ng/ml de 2 – 3 meses y 8 ng/ml entre 4 y 12 meses. Su absorción disminuye hasta un 35%, si se administra con alimentos.

Efectos adversos: Los principales efectos son nefrotoxicidad (hipertensión y disfunción renal), neurotoxicidad (convulsiones y encefalopatía), efectos diabotogénicos, se ha reportado alergia alimentaria y desórdenes gastrointestinales eosinofílicos, condición caracterizada por infiltración eosinofílica de uno o más regiones del tracto gastrointestinal en ausencia de enfermedad parasitaria o extraintestinal, clínicamente se manifiesta por vómito, diarrea, sangrado gastrointestinal, intolerancia a la vía oral, hipoalbuminemia, anemia y retardo en el crecimiento; en caso de ésta complicación el tratamiento está basado en la restricción de alimentos alergénicos²⁴. Otros efectos son insomnio, cefalea, fotofobia, afasia, hiperkalemia y hipomagnesemia. Se ha reportado también hipertrofia cardíaca en niños normotensos, probablemente producido por aumento de los niveles de endotelina-1 producido por inhibidores de calcineurina, para ésto el seguimiento con ecocardiograma es importante. Hacia el futuro mediciones de endotelina y péptido natriurético atrial podrían ser usados en el seguimiento de daño cardíaco producido por éstos medicamentos²⁵.

MICOFENOLATO MOFETIL

El metabolito activo del micofenolato mofetil, ácido micofenólico, es un inhibidor selectivo de deshidrogenasa monofosfato de inosina, que es esencial para la síntesis de purinas, requerido por los linfocitos T y B para su proliferación, explicando así su efecto citostático. Se ha utilizado con éxito como un agente inmunosupresor alternativo en pacientes con rechazo crónico, o en severa toxicidad por inhibidores de calcineurinas²⁶. Inhibidor de síntesis de novo del nucleótido de purina, Dosis 30-45 mg/kg/día. **Efectos adversos:** Diarrea, náuseas, vómito,

neutropenia, trombocitopenia, y anemia²⁷.

SIRULIMUS

Suprime la proliferación de linfocitos T. Es el menos potente de los inhibidores de la calcineurina. No presenta nefrotoxicidad²⁸. Se usa como inmunosupresor asociado a tacrolimus, algunos pacientes pueden mantenerse con sirulimus como monoterapia después de varios meses postrasplante. Dosis: 1-2 mg/m²/día dividido en una o dos dosis, mantener niveles entre 8-12 ng/ml. **Efectos adversos:** hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertensión, rash, acné, anemia, artralgia, diarrea, hipokalemia, trombocitopenia, fiebre, aumento en pruebas de función hepática y disminución de la función renal²⁷.

OKT3

Anticuerpo monoclonal (de ratón), dirigida contra la molécula CD3 de los linfocitos T. Induce una depleción, casi total, de los linfocitos T, por un doble mecanismo: lisis de células T por activación del complemento y fagocitosis de células T opsonizadas. Se usa en casos de rechazo agudo severo resistente a esteroides. Dosis: <30 Kg 2.5 mg/día EVL por un máximo de 14 días, dosis alternativa en menores de 12 años 0.1 mg/kg/día y en >30 Kg 5 mg/día. La duración del tratamiento depende de los resultados de la biopsia. Administración: Premedicar 30 minutos antes con metilprednisolona (2 mg/kg EVL). Difenhidramina (0.5-1 mg/kg EVL) y acetaminofén (10 mg/kg VO). **Efectos adversos:** Reacción anafiláctica con la primera dosis, cefalea, hipotensión, taquicardia, hipertensión, náusea, vómito, diarrea, edema pulmonar, fiebre²⁷.

TRASPLANTE DE HEPATOCITOS

Hace 15 años Bumgardner, planteó el trasplante de hepatocitos como una alternativa de

tratamiento para las enfermedades en las cuales la integridad estructural del hígado estaba intacta. La primera publicación acerca de enfermedad metabólica y trasplante de hepatocitos fue realizada en 1995 en 4 niños con hipercolesterolemia familiar²⁹. Ésta técnica se encuentra en fase de experimentación clínica, se ha propuesto como una ayuda y una alternativa complementaria a los trasplantes de órgano sólido. Consiste en la utilización de células hepáticas aisladas a partir de un hígado donante para ser implantadas en hígado o en sitios ectópicos tales como el bazo, que apoyarían la función hepática en pacientes con falla de la misma³⁰. Las enfermedades hepáticas de origen metabólico de los niños son hasta el momento la indicación más adecuada para ésta nueva estrategia terapéutica. Entre otras posibles indicaciones, se ha señalado la hepatopatía alcohólica, las hepatitis fulminantes y las hepatitis provocadas por tóxicos³¹. Para la realización del trasplante de hepatocitos se requiere unos pasos básicos como disponer de una técnica que a partir de tejido hepático permita el aislamiento de hepatocitos útiles y suficientes, elegir el lugar idóneo para realizar el implante, evitar el rechazo, y disponer de un método de conservación adecuado²⁹. Antes de su uso en trasplante de hepatocitos, Follenzi et al., investigaron el trasplante de células endoteliales sinusoidales como una modalidad terapéutica para tratamiento de hemofilia A³². El único método que ha conseguido conservar hepatocitos viables durante largos períodos de tiempo ha sido la criopreservación, se ha demostrado que éstos hepatocitos mantienen su ultraestructura y sus funciones vitales³¹. Hasta la fecha éste tipo de trasplante se ha realizado en un pequeño número de pacientes pediátricos y adultos con insuficiencia hepática. Sus ventajas sobre el trasplante hepático incluyen mínima invasión, facilidad en el tratamiento, menor costo, posibilidad de que un solo donante proporcione hepatocitos para varios receptores y la disponibilidad de un banco

de células³². La limitación en la disponibilidad de hepatocitos humanos representa la mayor dificultad de éste procedimiento, por lo cual se están explorando alrededor del mundo técnicas de aislamiento de hepatocitos adultos genéticamente modificados, células endoteliales sinusoidales y células madre³¹. La modificación genética de los hepatocitos, principalmente de adultos tiene como objetivo mejorar su capacidad de replicación en el cultivo de células o en vivo después del trasplante. Varios genes, incluido el virus de simio 40 T antígeno y la subunidad de la telomerasa (hTert), se han utilizado para este fin³¹. Se espera que la introducción de la tecnología de producción de células madre reduzca la actual escasez de células de alta calidad para ésta terapiacelular y marcará el futuro de esta técnica³⁰.

Referencias

1. Varela G, Davila R, Hernandez A, Castañeda P, Fuentes V, Nieto J. Trasplante hepático en niños. *Rev Inv Clin* 2005; 57: 273-282
2. Jaskowski SK, McGhee B, Reyes J. Postoperative complications following liver transplantation. In: Jaskowski SK, McGhee B, Reyes J, editors. *Pediatric liver, intestine and multivisceral transplantation: a manual of management and patient care*. Lexi-Comp: Hudson 2003: 124-135
3. Sieders E, Peeters P, Ten Vergert E, Jong K, Porte R, Zwaveling J, Bijleveld C et al. Early vascular complications after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 326-332
4. Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs A. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. *Liver Transpl* 2001; 7: 75-81
5. Vivarelli M, La Barba G, Legnani C, Cucchetti A, Bellusci R, Palareti G et al. Repeated Graft loss caused by recurrent hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 629-631
6. Ghobrial R, Amersi F, McDiarmid S, Busuttill R. Pediatric Liver Transplantation. In Maddrey W, Schiff E, Sorrell M, editors. *Transplantation of the Liver*. Third edition. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia 2001:79-99
7. Dehghani SM, Nikeghbalian S, Kazemi K, Dehghani M, Gholami S, Bahador A et al. Outcome of bowel perforation after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 146-149

8. Annunziato RA, Emre S, Shneider BL, Barton C, Dugan CA, Shemesh E. Adherence and medical outcomes in pediatric liver transplant recipients who transition to adult services. *Pediatr Transpl* 2007; 11: 608–614
9. Berquist R, Berquist W, Esquivel C, Cox K, Wayman K, Litt I. Non-adherence to post-transplant care: Prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transpl* 2008; 12: 194–200
10. Jaskowski SK, McGhee B, Reyes J. Infectious complications following liver, intestine and multivisceral transplantation. In: Jaskowski SK, McGhee B, Reyes J, editors. *Pediatric liver, intestine and multivisceral transplantation: a manual of management and patient care*. Lexi-Comp: Hudson 2003: 165-180
11. Verma A, Wade JJ, Cheeseman P, Samaroo B, Rela M, Heaton ND et al. Risk factors for fungal infection in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transpl* 2005; 9: 220–225
12. Miguéleza M, Lumbresasa C, Herrera JA, Aguado JM, Palacio A, Colina F, et al. Infección fúngica profunda en receptores de un trasplante de hígado: análisis de 21 casos. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 406-410
13. Lumbresasa C, Gavalda J. Aspergilosis invasora: manifestaciones clínicas y tratamiento. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 79-89
14. Montejo M. Infección invasora por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos en enfermos con trasplante de órgano sólido. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 9-12
15. Egli A, Bergamin O, Mullhaupt B, Seebach J, Mueller N, Hirsch H. Cytomegalovirus associated chorioretinitis after liver transplantation: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2008; 10: 27-43
16. Halme L, Lempinen M, Arola J, Sarkio S, Hockerstedt K, Lautenschlager I. High frequency of gastroduodenal cytomegalovirus infection in liver transplant patients. *APMIS* 2008; 116: 99–106
17. Corvalan A, Aguayo F, Levican J, Corvalan I. Biología molecular en Infectología. Parte II: Diagnóstico molecular de agentes infecciosos. *Rev Chil Infect* 2003; 20: 26-38
18. Greena M, Michaela MG., Katzc BZ, Burroughsd M., Gerbere D, Shneiderd BL, et al. CMV-IVIG for Prevention of Epstein Barr Virus Disease and Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Pediatric Liver Transplant Recipients. *J Transplant* 2006; 6: 1906–1912
19. Smets F. Impact of primary Epstein–Barr virus infection on timing of transplantation. *Pediatr Transpl* 2006; 10: 869–871 (Editorial)
20. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 648-674
21. Jara P. Inmunosupresión en niños con trasplante hepático. En: Velasco CA, editor. *Tópicos selectos en hepatología pediátrica*. Gastrohnp Ltda. Editorial: Cali 2008: 153-162
22. Frauca E, Diaz M, De la Vega A, Hierro I, Camarena C, Muñoz G, et al. Cyclosporine monitoring in the early post-transplant period in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transpl* 2007; 11: 530–535
23. Hasenbein W, Albani J, Englert C, Spehr A, Grabhorn E, Kemper M, et al. Long-term evaluation of cyclosporine and tacrolimus based immunosuppression in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transpl* 2006; 10: 938–942
24. Lee JH, Park HY, Choe YH, Lee S-K, Lee SII.. The development of eosinophilic colitis after liver transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 518–523
25. Shalev A, Nir A, Granot E. Cardiac function in children postorthotopic liver transplantation: Echocardiographic parameters and biochemical markers of subclinical cardiovascular damage. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 718–722
26. Knight SR, Morris PJ. Does the Evidence Support the Use of Mycophenolate Mofetil Therapeutic Drug Monitoring in Clinical Practice? A Systematic Review. *Transplantation* 2008; 85: 1675–1685
27. Jaskowski SK, McGhee B, Reyes J. Transplant medications. In: Jaskowski SK, McGhee B, Reyes J, editors. *Pediatric liver, intestine and multivisceral transplantation: a manual of management and patient care*. Lexi-Comp: Hudson 2003: 67-76
28. Filler G, Bendrick-Peart J, Christians U. Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil and Sirolimus in Children. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 138–142
29. Arranz JA, Cuervas-Mons V. Trasplante de hepatocitos. Situación actual. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 27-35
30. Strom S, Fisher R. hepatocyte Transplantation: New Possibilities for Therapy. *Gastroenterol* 2003; 24: 568-571 (Editorial)
31. Haridass D, Narain N, Ott M. Hepatocyte transplantation: waiting for stem cells. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13: 627–632
32. Gunasegaram A, Akhter J, Yao P, Johnson LA, Riodan SM, Morris DL. Hepatocytes isolated from neoplastic liver-immunomagnetic purging as a new source for transplantation. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5025-5031