Trasplante hepático: indicaciones y cuidados postrasplante

M. García Vega, M. Alós Díez

Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

En los últimos años, las habilidades técnicas y quirúrgicas en torno al trasplante hepático han mejorado mucho. La mejora en los cuidados previos al trasplante, la selección de pacientes, la preservación de órganos y el seguimiento postrasplante han contribuido a la consecución de excelentes resultados en la supervivencia y la calidad de vida. Esto, junto con los avances en el campo de la inmunosupresión, ha confirmado el trasplante como tratamiento de elección para pacientes con enfermedad hepática terminal, con una esperanza de vida inferior a 1 año, insuficiencia hepática aguda, tumores hepáticos no resecables y enfermedades metabólicas con participación hepática. Las mejoras en las tasas de supervivencia y la calidad de vida a largo plazo dependerán de las modificaciones de los regímenes actuales de inmunosupresión, ya sea por la adquisición de tolerancia al injerto o por el desarrollo de terapias personalizadas. Son pacientes que van a precisar seguimiento a largo plazo, con monitorización regular de la función hepática, los niveles de inmunosupresión, el crecimiento y desarrollo y el estado nutricional y psicosocial. La atención multidisciplinar, con una comunicación eficaz entre el médico de Atención Primaria y el equipo de trasplantes, es crucial para optimizar los resultados.

Abstract

In recent years, technical and surgical skills surrounding liver transplantation have greatly improved. Improved pre-transplant care, patient selection, organ preservation and post-transplant follow-up have contributed to excellent survival and quality of life outcomes. This, together with advances in the field of immunosuppression, has confirmed transplantation as the treatment of choice for patients with end-stage liver disease and a <1-year life expectancy, acute liver failure, non-resectable liver tumors and metabolic diseases with hepatic involvement. Improvements in survival rates and long-term quality of life will depend on modifications of current immunosuppression regimens, either through the acquisition of graft tolerance or the development of personalized therapies. These are patients who will require long-term follow-up, with regular monitoring of liver function, immunosuppression levels, growth and development, nutritional and psychosocial status. Multidisciplinary care, with effective communication between the primary care physician and the transplant team, is crucial to optimize outcomes.

Palabras clave: Trasplante hepático; Atresia biliar; Inmunosupresión; Tacrolimus.

Key words: *Liver transplantation; Biliary atresia; Immunosuppression; Tacrolimus.*

OBJETIVOS

- Conocer las principales indicaciones de trasplante hepático y los protocolos de seguimiento.
- Estudiar las recomendaciones en cuanto a promoción de actividades preventivas, como vacunaciones, dieta, ejercicio y educación sexual.
- Tener nociones sobre la terapia inmunosupresora, prestando especial atención a las posibles interacciones con otras medicaciones.
- Conocer las complicaciones más frecuentes que pueden acontecer en el periodo postrasplante.
- Saber identificar aquellas situaciones que requieran atención hospitalaria o contactar con el equipo del centro trasplantador.

Autora de correspondencia: marta.garcia.vega@salud.madrid.org

https://doi.org/10.63149/j.pedint.9

Introducción

El trasplante hepático pediátrico sigue siendo el tratamiento *gold standard* para hepatopatías agudas y crónicas y múltiples metabolopatías. A día de hoy, ha mejorado mucho la supervivencia, gracias a los avances en técnicas quirúrgicas y en la inmunosupresión.

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad hepática terminal, hepatopatía crónica con mala calidad de vida y determinadas enfermedades metabólicas con riesgo de deterioro de otro órgano (cerebro, riñón).

En los últimos años ha mejorado mucho la supervivencia a largo plazo, tanto del paciente como del injerto, siendo superior al 90 % al año y del 75 % a los 15-20 años[1].

Esto ha sido gracias a los avances en técnicas quirúrgicas, las mejoras en el manejo perioperatorio de las complicaciones hepáticas, el soporte nutricional y en los regímenes de inmunosupresión[2-4].

Estudio del candidato a trasplante. Indicadores pronósticos y evaluación

En el estudio de candidato, inicialmente deberá confirmarse el diagnóstico y la necesidad de trasplante.

Se solicitarán pruebas cruzadas con grupo sanguíneo, serologías [citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), toxoplasmosis, sífilis y virus de inmunodeficiencia humana (VIH)] y valoración por parte de Neurología y Cardiología.

En la hepatopatía en estado terminal, aparecerán defectos de síntesis (con alargamiento del tiempo de protrombina e hipoalbuminemia), dificultad para controlar el sangrado por varices, ascitis, desnutrición, síndrome hepatopulmonar y osteodistrofia. El fallo hepático agudo tiene sus propios criterios de indicación de trasplante que varían también en función de la etiología[4,5].

En EE.UU. se emplea el *score* PELD *(Pediatric End-stage Liver Disease)* en menores de 12 años, que evalúa el riesgo de mortalidad a 90 días sin trasplante e incluye la cifra de bilirrubina, el INR (índice internacional normalizado para el tiempo de protrombina), la albúmina, la edad <1 año y el retraso de crecimiento. Sin embargo, este *score* no se emplea habitualmente en España, dada la tendencia a infraestimar el riesgo de mortalidad en los menores de 2 años[6].

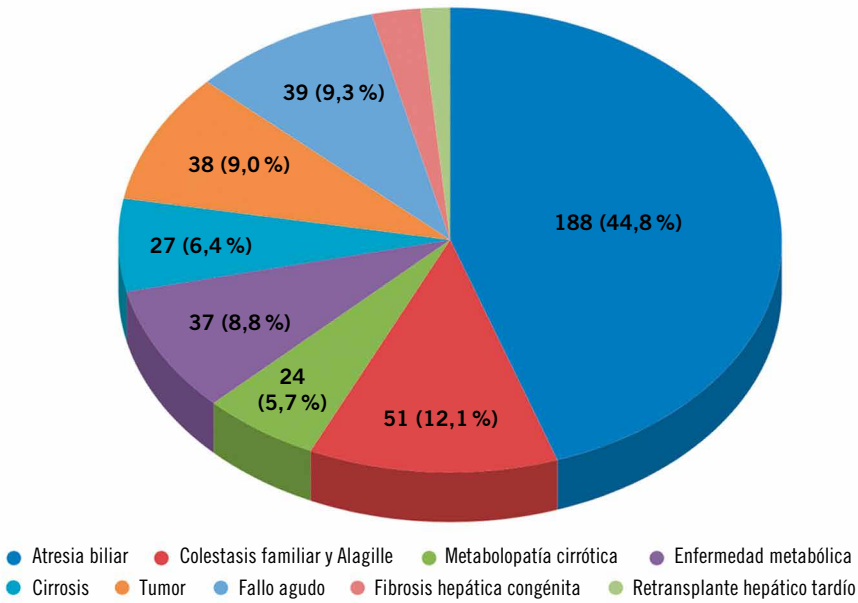

Figura 1. Indicaciones de trasplante hepático pediátrico en el Hospital Universitario La Paz, en el periodo 2003-2022 (n = 450).

Indicaciones y contraindicaciones de trasplante hepático (Tabla I y Fig. 1)[7]

Los procesos que conducen a la indicación de trasplante incluyen un elevado riesgo de mortalidad debido a la hepatopatía y sus complicaciones en los próximos 12 meses, riesgo de daño de otros órganos que puede prevenirse con el trasplante, un daño neurológico reversible o una inaceptable calidad de vida consecuencia de la hepatopatía (por prurito refractario o retraso de crecimiento). Las complicaciones presentes en las enfermedades hepáticas crónicas se deben principalmente al desarrollo de hipertensión portal[5,7].

La principal indicación de trasplante en la infancia es la atresia de vías biliares (en torno al 45 % en nuestra serie), a pesar de la mejora del cribado, el diagnóstico y la portoenterostomía de Kasai[6,8,9].

Tabla I. Indicaciones y contraindicaciones de trasplante hepático en Pediatría

Indicaciones:
- Hepatopatía crónica descompensada y sus complicaciones (ascitis refractaria, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatopulmonar y síndrome hepatorrenal)
- Fallo hepático agudo que cumpla los criterios de trasplante
- Hipertensión portal refractaria a tratamiento médico y endoscópico
- Prurito refractario
- Colangitis recurrente en colangiopatías
- Retraso grave del crecimiento a pesar de optimización del manejo nutricional
- Tumores hepáticos irresecables
- Metabolopatías que pueden curarse o mejorar con trasplante

Contraindicaciones:
- Infección extrahepática activa y descontrolada
- Malignidad extrahepática
- Enfermedad cardiopulmonar severa e incorregible
- Afectación neurológica severa
- Enfermedad multisistémica progresiva, como las enfermedades mitocondriales

Tipos de trasplante. Técnicas quirúrgicas. Lista de espera

La escasez de donantes sigue siendo un gran problema, pero se ha visto mitigada gracias a técnicas quirúrgicas innovadoras, como los programas de donante vivo o la técnica *split*.

En la actualidad, la probabilidad de recibir un órgano en el primer año para un niño en lista de espera se sitúa en torno al 60 %, similar a la de la población adulta, pero la mediana de los tiempos en lista de espera (>60 días) es mayor. La priorización pediátrica en la asignación de órganos con el desarrollo de mejores sistemas de estratificación

del riesgo sigue siendo uno de los objetivos para reducir la mortalidad infantil en lista de espera[5].

La escasez de donantes sigue siendo un gran problema, pero se ha visto mitigada gracias a técnicas quirúrgicas innovadoras[10].

Según el donante, el injerto puede ser:

- De donante cadáver (muerte encefálica o en asistolia controlada): injerto entero, lóbulo izquierdo (S II-III y IV), segmento lateral izquierdo (S II-III) o *split* (bipartición hepática).
- De donante vivo relacionado: lóbulo izquierdo, segmento lateral izquierdo o lóbulo derecho[4].

La baja disponibilidad de órganos y la morbimortalidad en lista de espera han hecho que se renueve el interés por los trasplantes ABO incompatibles. Los niños hasta los 2 años tienen bajos niveles de anticuerpos anti-A y anti-B (la producción de isohemaglutininas empieza sobre los 4-7 meses y alcanzan los niveles de adulto a los 4-7 años), y en este grupo etario se han obtenido resultados comparables a los trasplantes ABO compatibles[11].

Seguimiento del paciente trasplantado hepático en consultas externas: recomendaciones

El seguimiento a largo plazo y el manejo multidisciplinar son cruciales para optimizar los resultados. Se tiene que monitorizar de forma regular la función hepática, el crecimiento y desarrollo y el estado nutricional y psicosocial[12].

- **Anamnesis:** medicación/adherencia, procesos intercurrentes, datos de toxicidad (poliuria, polidipsia, nicturia, temblor). Síntomas compatibles con síndrome linfoproliferativo (respiración nasal, ronquido, diarrea...).
- **Exploración física:** síndrome de Cushing, hipertricosis, nutrición, hipertrofia adenoamigdalar y masas.
- **Control analítico** cada 3 meses, que incluya: hemograma, perfil hepático, coagulación, albúmina, colesterol, creatinina, iones, gases, PCR cuantitativa CMV y VEB y monitorización de niveles de tacrolimus.
- **Doppler hepático** cada 12 meses, más frecuente en caso de patología biliar o vascular.
- **Recomendaciones:**
  - Evitar fármacos que interaccionen con los inmunosupresores (ver tabla VI). Los cuadros de diarrea pueden aumentar el nivel.
  - Vigilar situaciones que puedan favorecer la deshidratación. Fluidoterapia precoz. Evitar paracetamol, AINEs y nefrotóxicos. Prevenir insuficiencia suprarrenal en situaciones de estrés.
  - Mantener **profilaxis contra CMV y VEB** 6 meses postrasplante y de ***Pneumocystis jiroveci*** 6-12 meses.
  - Se recomiendan controles periódicos por odontólogos. Son frecuentes: caries, gingivitis y malposición dental. La ciclosporina causa hipertrofia gingival. Estará indicada **profilaxis antibiótica** en caso de manipulaciones invasivas.
  - Evitar el contacto con personas enfermas. Insistir en la higiene de manos. Tomar la fruta pelada, verdura y carne cocinada. En caso de viajar, tomar agua embotellada y no tomar hielo. Evitar los baños en agua dulce.
  - **Vacunación:** a partir del 4º mes postrasplante, puede continuar el calendario vacunal habitual, sabiendo que NO PUEDE RECIBIR VACUNAS DE VIRUS VIVOS (varicela, triple vírica, rotavirus, BCG, fiebre amarilla, fiebre tifoidea oral, polio oral y la vacuna de influenza atenuada intranasal). Algunos estudios recientes sugieren que la vacunación con la triple vírica es segura y recomendable debido a los brotes de sarampión en los últimos años y a las menores tasas de vacunación en algunos países. Es importante asegurar protección frente al virus de hepatitis A y B, con control IgG VHA y Anti-HBs, revacunar si negativo. En otoño se recomienda vacunación antigripal al paciente y a la familia (se puede administrar a partir del mes postrasplante si coincide con epidemia de gripe). Los convivientes sí pueden recibir vacunas de virus vivos (excepto la polio oral y la antitifoidea oral)[3,8,13,14].

Complicaciones postrasplante hepático

Las complicaciones más frecuentes que pueden acontecer en el periodo postrasplante incluyen: riesgo de rechazo, infecciones, síndrome linfoproliferativo, riesgo aumentado de otros tumores, complicaciones biliares y vasculares y disfunción renal (Tablas II y III)[11,15].

Tabla II. Complicaciones postrasplante hepático

Tempranas	*Tardías*	
	Relacionadas con el injerto	**No relacionadas con el injerto**
– Disfunción primaria del injerto	– Rechazo agudo y crónico	– Insuficiencia renal
– Daño de preservación: isquemia-reperfusión	– Complicaciones vasculares	– Infecciones
– Complicaciones vasculares: sangrado (5-10 %), trombosis	– Complicaciones biliares	– Síndrome linfoproliferativo
– Complicaciones biliares (5-30 %)	– Hepatitis autoinmune *de novo*	– Malignidad
– Rechazo: hiperagudo, agudo y crónico	– Recurrencia de la enfermedad	– Retraso en el desarrollo y crecimiento
– Infección: bacteriana, fúngica y vírica	– Infección vírica	– Osteoporosis
– Complicaciones respiratorias	– Síndrome linfoproliferativo	– Diabetes
– Toxicidad farmacológica		– Hiperlipidemia
		– Anemia
		– Afectación en la esfera biopsicosocial

Tabla III. Complicaciones postrasplante hepático en el periodo 2018-2020 en el Hospital Universitario La Paz (n = 87 niños)

Complicación	*Nº de pacientes*	
Infección bacteriana o fúngica	36 (41,4 %)	Mayoría peritoneal (21/36)
Trombosis arterial	3 (3,4 %)	
Fuga biliar	11 (12,6 %)	11 reoperación precoz
Estenosis biliar	16 (18,3 %)	3 reoperación tardía, 13 tratamiento percutáneo
Estenosis portal	7 (8 %)	Tratamiento: angioplastia
Rechazo agudo	7 (8 %)	
Virus de Epstein-Barr sintomático (retirada de inmunosupresión)	1 (1,1 %)	
Neoplasia	2 (2,2 %)	Sarcoma de Kaposi 1, recaída de hepatocarcinoma 1

Rechazo

El rechazo agudo puede ocurrir entre los días 5 y 10 postrasplante hasta en un 20-50 % de los casos, y se manifiesta con sintomatología inespecífica, como febrícula y dolor abdominal, y con elevación de transaminasas. El 5-10 % experimentará rechazo crónico, que cursa con disfunción hepática persistente que conduce a colestasis progresiva. Los factores de riesgo para un rechazo crónico son: la presencia de una enfermedad autoinmune de base, la etnia afroamericana, la infección por CMV y una inmunosupresión deficiente. Se debe realizar biopsia hepática para su diagnóstico, y el tratamiento consiste en la administración de bolos de esteroides, cambio a tacrolimus si el paciente estaba recibiendo ciclosporina, asociar micofenolato o administrar basiliximab en caso de no obtener respuesta con los tratamientos anteriores[7].

Infecciones

Tras el trasplante, son vulnerables a diversas infecciones debido a su estado de desnutrición, el uso de múltiples antibióticos de amplio espectro, a la inmunosupresión y a los numerosos focos de infección (drenajes, vías centrales, etc.). Debemos recordar que, en inmunodeprimidos, las infecciones pueden tener una escasa expresión clínica[1,3,7].

- **Infecciones bacterianas:** más frecuentes en el primer mes. Especialmente con gramnegativos, estreptococos y enterococos. Se traducen en infecciones abdominales, sepsis por catéter, infecciones pulmonares, infección urinaria y de la herida quirúrgica.
- Las **infecciones fúngicas** también son relativamente frecuentes en el primer mes postrasplante, siendo las más frecuentes la *Candida albicans* y el *Aspergillus*.
- Entre el 1er y 6º mes postrasplante, son más frecuentes las infecciones por oportunistas, como *Pneumocystis jirovecii*, CMV y VEB.
- En etapas posteriores, predominarán las **infecciones víricas**:
  - El citomegalovirus es el agente infeccioso más frecuente en el periodo postrasplante. La infección puede deberse a una reactivación de un CMV latente en el receptor o por la transmisión de CMV a través del injerto. Puede cursar de forma asintomática, pero también provocar complicaciones graves, incluyendo hepatitis, neumonitis y complicaciones gastrointestinales. Se diagnostica a través de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de DNA de CMV, y para su profilaxis y tratamiento son efectivos el ganciclovir y valganciclovir.
  - Virus de Epstein-Barr: puede cursar de forma asintomática, como mononucleosis, o desencadenar un síndrome linfoproliferativo (PTLD). Reciben profilaxis con ganciclovir intravenoso y, posteriormente, valganciclovir oral.
  - Virus influenza: está indicado tratamiento con oseltamivir.
  - Varicela zóster: iniciar tratamiento con aciclovir, con estrecho control clínico, pues en casos graves pueden precisar ingreso para tratamiento intravenoso.
  - Herpes simple: tratamiento con aciclovir.

Síndrome linfoproliferativo (PTLD)

Afecta al 5-10 % de los trasplantados. Se divide en no destructivo, PTLD polimórfico y monomórfico y PTLD linfoma de Hodgkin clásico. Es el resultado de una inmunodeficiencia causada por los inmunosupresores, que provoca una reducción en la actividad de las células T y proliferación linfocítica. Los factores de riesgo incluyen la ausencia de infección por VEB previa al trasplante, edad <1 año y cantidades superiores de inmunosupresión. Hasta el 70 % de los pacientes son VEB+, por lo que la monitorización de su carga viral permite disminuir la inmunosupresión cuando se observan cargas virales elevadas (lo que, en ocasiones, precede al desarrollo de PTLD). La clínica es muy variada y se necesita un alto grado de sospecha. Los datos de alarma son: cuadros de mononucleosis infecciosa, adenopatías, hipertrofia amigdalar con clínica de obstrucción (ronquido), diarrea, fiebre prolongada, neumonitis, anorexia, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia. El diagnóstico definitivo es histopatológico. El tratamiento incluye la reducción o suspensión de la inmunosupresión, anticuerpos anti-CD20 (rituximab), cirugía, radioterapia y quimioterapia[7].

Riesgo aumentado de otros tumores

Por una menor inmunovigilancia tumoral, respuesta crónica a la inflamación y daño de DNA por las medicaciones. Es importante la protección solar, por el riesgo aumentado de melanoma y otros cánceres en la piel[8].

Complicaciones biliares y vasculares a corto y largo plazo

- La anastomosis biliar habitual en niños es la hepaticoyeyunostomía en Y de Roux. La estenosis biliar afecta al 5-25 % de los trasplantes. Las manifestaciones habituales son disfunción del injerto con GGT

Tabla IV. Efectos secundarios de la inmunosupresión

Corticoides	*Inhibidores de la calcineurina*	*Micofenolato*
– Fenotipo de Cushing – Hipertensión arterial – Hirsutismo – Osteoporosis – Hiperlipemia – Diabetes – Cataratas – Alteraciones neurológicas (insomnio, euforia, depresión) – Retraso del crecimiento	– Neurotoxicidad (temblor, cefalea, convulsiones, insomnio) – Nefrotoxicidad – Hipertensión arterial – Hiperlipidemia – Diabetes: • Tacrolimus: miocardiopatía hipertrófica y alergia a alimentos • Ciclosporina: aumento del vello corporal, hiperplasia gingival, malposición dental y ginecomastia	– Supresión de la médula ósea (leucopenia, anemia, plaquetopenia) – Síntomas digestivos (dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos)

elevada o colangitis recurrente. Pueden precisar dilatación con balón mediante colangiografía transparietohepática. Si hay riesgo de colangitis, precisan antibioterapia oral prolongada. A veces, precisa cirugía o, incluso, retrasplante.

- Las trombosis de la arteria hepática y de la vena porta, poco frecuentes, pueden requerir retrasplante hepático urgente.
- La estenosis de la anastomosis portal puede requerir angioplastia mediante portografía directa. En los casos de trombosis crónica se indica intervención quirúrgica (*shunt* de Rex o derivación mesoportal).

Disfunción renal

Los inhibidores de la calcineurina son nefrotóxicos y contribuyen a la disfunción renal *de novo,* aguda y crónica, postrasplante. Además, determinadas condiciones preexistentes pueden poner en peligro la función renal, como el síndrome de Alagille, la fibrosis hepática, el uso de quimioterápicos nefrotóxicos o determinados errores innatos del metabolismo, como la tirosinemia. En consecuencia, pueden presentar disminución del filtrado glomerular y tubulopatía, precisando, en muchas ocasiones, suplementos de bicarbonato o magnesio y siendo necesario el uso de antihipertensivos. En el seguimiento será importante monitorizar la función renal y la tensión arterial. Es fundamental detectarlo precozmente para añadir otros inmunosupresores, como micofenolato o sirolimus, que permitan disminuir la dosis de anticalcineurínicos[3,8].

Inmunosupresión. Interacciones farmacológicas. Situaciones que pueden modificar los niveles. Profilaxis de insuficiencia suprarrenal. Tolerancia al injerto

Los protocolos de inmunosupresión más habituales incluyen tacrolimus y esteroides. Algunos fármacos de uso frecuente, como macrólidos o antifúngicos, inhiben el citocromo P450, produciendo un aumento importante de los niveles de tacrolimus y ciclosporina, que pueden alcanzar rango tóxico.

Los protocolos de inmunosupresión van a variar en función del centro trasplantador. En general, incluyen tacrolimus (inhibidor de la calcineurina) y esteroides. Además, en el momento de la reperfusión del injerto, se administra una dosis elevada de metilprednisolona y, en los días 1 y 4 postrasplante, se administra basiliximab (anticuerpo monoclonal anti-IL-2)[1,3,7].

En los pacientes con mayor riesgo de afectación renal se puede asociar micofenolato mofetil para reducir el nivel de tacrolimus. En los pacientes que presenten efectos secundarios debidos al tacrolimus, se optará por cambiar a ciclosporina (Tabla IV). En algunos casos seleccionados se empleará el sirolimus como inmunosupresor[1,3,7].

Presentaciones y formas de administración (Tabla V). Monitorización. Interacciones farmacológicas

Los médicos especialistas se encargarán del ajuste de la inmunosupresión.

El nivel de inmunosupresión deseado es mayor en los primeros meses postrasplante, cuando hay más riesgo de

Tabla V. Presentaciones y formas de administración de la inmunosupresión

Tacrolimus	– Presentación granulada para suspensión oral (sobres): Modigraf, cada 12 horas – Presentación de liberación prolongada (cápsulas): Advagraf, dosis única por la mañana	Debe tomarse siempre respetando ayuno, 1 hora antes y 1 hora después. La dosificación se ajusta en función del nivel valle (extraído antes de la dosis)
Ciclosporina	– Cápsulas (Sandimmun Neoral) y solución pediátrica, cada 12 horas	No precisa ayuno. La dosificación se hace en función del nivel pico deseado, extraído a las 2 horas de la administración
Corticoides	– Dosis matutina única diaria o en días alternos (dependiendo del momento del trasplante)	

rechazo. A largo plazo, el objetivo es mantener al paciente con la mínima inmunosupresión necesaria para mantener una función hepática normal, reduciendo los efectos secundarios.

Es importante valorar las posibles interacciones de nuevos fármacos con su tratamiento habitual (Tabla VI). Se evitará el uso de claritromicina/azitromicina, ya que aumentan los niveles séricos de anticalcineurínicos. Su uso se restringe a casos seleccionados y disminuyendo temporalmente la dosis de inmunosupresor que reciben. Se evitará también el uso de metoclopramida por el riesgo de distonía[4].

Riesgo de insuficiencia suprarrenal

Considerar riesgo de insuficiencia suprarrenal en los pacientes que reciben corticoides de forma crónica, si presentan patología concomitante severa o se van a someter a cirugía. Se debe aumentar la dosis de forma transitoria y volver a la dosis previa en cuanto se solucione la situación de estrés[3].

Tolerancia al injerto

Se está estudiando la posibilidad de suspender la terapia inmunosupresora sin que esto afecte a la función normal del injerto. Sin embargo, aún no se ha integrado en la práctica clínica, porque no se dispone de biomarcadores que permitan anticipar qué pacientes podrían desarrollar dicha tolerancia al injerto. Además, debe tenerse en cuenta que una función hepática adecuada sin terapia inmunosupresora no descarta la presencia de daño histológico. Muchos centros realizan biopsias hepáticas por protocolo en el seguimiento, donde se evidencia la presencia de hepatitis y fibrosis a pesar de presentar unos niveles de transaminasas normales[5,7].

Alteraciones metabólicas. Nutrición. Crecimiento, retraso puberal y obesidad

Muchos receptores de trasplante hepático padecerán diabetes, hipertensión, dislipidemia y obesidad, por lo que presentan mayor riesgo cardiovascular[8].

- **Crecimiento y rehabilitación nutricional:** la ganancia de peso se recupera totalmente en pacientes con adecuada función del injerto, a pesar de presentar malnutrición previa al trasplante. También hay una recuperación de la talla.
- **Obesidad:** la proporción de receptores de trasplante hepático adultos con obesidad es próxima al 30 %. Muchos presentan diabetes (30 %), hiperlipidemia (60 %) e hipertensión (60 %), por lo que presentan mayor riesgo cardiovascular.
- **Metabolismo endocrino y óseo:** la producción reducida de hormonas sexuales antes del trasplante, especialmente en adolescentes, puede afectar al crecimiento y retrasar la pubertad. Pueden presentar: baja masa ósea, fracturas, raquitismo, anomalías en la columna vertebral y retraso de crecimiento. Los factores de riesgo incluyen: una edad mayor al trasplante, sexo masculino, fracturas previas al trasplante, bajo peso y dosis acumuladas de esteroides.
  Conviene monitorizar el calcio, fósforo (P), vitamina D y hormona paratiroidea por lo menos 2 veces/año y asegurar unos aportes suficientes de calcio y P, especialmente en niños con tacrolimus, que puede causar pérdida de P.
  En los pacientes que presentaban osteopenia previa al trasplante, debería monitorizarse la presencia de escoliosis y, en los mayores de 5 años, las fracturas[8].

Tabla VI. Fármacos de uso habitual que interfieren con los anticalcineurínicos: tacrolimus y ciclosporina

Fármacos que aumentan los niveles séricos:
- Eritromicina, claritromicina y azitromicina
- Fluconazol, itraconazol y voriconazol
- Lopinavir, nelfinavir y ritonavir
- Nifedipina, verapamil y diltiazem
- Alopurinol
- Omeprazol y lansoprazol
- Metoclopramida y propafenona
- Metilprednisolona
- Uvas y zumo de uvas

Fármacos que disminuyen los niveles séricos:
- Fenobarbital y fenitoína
- Rifampicina e isoniazida
- Anfotericina y caspofungina
- Sulfadiacina
- Trimetoprim iv
- Octreótido
- Primidona

Motivos de consulta en Urgencias o Atención Primaria

En inmunodeprimidos, las infecciones pueden tener una escasa expresión clínica. Conviene evitar situaciones que pueden desencadenar insuficiencia renal aguda o agravar la disfunción renal preexistente[1,16].

- **Fiebre:** la medicación inmunosupresora puede modificar la respuesta inflamatoria, por lo que los signos y síntomas pueden ser más sutiles. Dependiendo del momento del trasplante y del grado de inmunosupresión, pueden presentar mayor riesgo de enfermedades oportunistas. En pacientes con estenosis biliar con fiebre, sobre todo si asocian disfunción del injerto, debería descartarse colangitis. El rechazo agudo también puede cursar con fiebre. En función de los antecedentes, la anamnesis y la sintomatología, se orientarán las pruebas diagnósticas a realizar. Generalmente, se solicitará un estudio analítico (hemograma, coagulación, bioquímica: GOT, GPT, GGT, bilirrubina total y directa, iones, incluyendo P y Mg, PCR, PCT), hemocultivo y se valorarán otros estudios bacteriológicos (frotis faríngeo, urocultivo, etc.). Se recomienda, como antitérmico, el uso de metamizol, evitando el uso de paracetamol (por riesgo de toxicidad hepática) y de ibuprofeno (por vasoconstricción renal).
- **Vómitos y diarrea:** ante la presencia de vómitos, recordar la posibilidad de obstrucción intestinal por bridas. Importante asegurar una adecuada hidratación, en ocasiones, mediante fluidoterapia intravenosa, dado que puede agravarse la insuficiencia renal y la exploración no suele reflejar el grado de deshidratación. Los vómitos pueden bajar los niveles de inmunosupresión y la diarrea subirlos[4].

- **Infecciones respiratorias:** valorar la etiología vírica (VRS, influenza, parainfluenza, adenovirus, norovirus, CMV, VEB, etc.), bacteriana y agentes oportunistas (*Pneumocystis jirovecii*, tuberculosis, etc.). El tratamiento se pautará en función de la sospecha clínica.
- **Hemorragia digestiva:** puede presentarse en forma de hematemesis, melenas o rectorragias. Realizar siempre ecografía abdominal para comprobar la permeabilidad portal.

Adolescencia

En esta etapa deberemos reforzar la adherencia al tratamiento por el riesgo de incumplimiento terapéutico. También, promover la educación sexual y los hábitos saludables (ejercicio, evitar alcohol y drogas)[12].

- **Adherencia al tratamiento:** la inmunosupresión es esencial para la supervivencia del injerto, y la adherencia al tratamiento es imprescindible. Durante la adolescencia existe un alto riesgo de incumplimiento terapéutico, siendo esta la principal causa de rechazo agudo. Los métodos para su control pueden ser subjetivos (reportes, entrevistas) u objetivos (niveles de medicación en sangre, observación del paciente, recuento de medicación). Estrategias para mejorar la adherencia incluyen simplificar los regímenes de tratamiento, abordar los factores de riesgo, usar intervenciones como los recordatorios (p. ej.: mensajes de texto, alarmas...) y el seguimiento más intensivo de los pacientes[12].
- **Anticoncepción:** es importante insistir sobre el riesgo de enfermedades de transmisión sexual y de embarazo, especialmente en aquellas pacientes tratadas con mofetil micofenolato, por el riesgo de teratogenicidad. En el postrasplante inmediato, el método recomendado es el de barrera. Al año, y una vez bien establecida la inmunosupresión, pueden emplearse anticonceptivos orales o implantados.
- Alertar sobre la importancia de **evitar el alcohol y las drogas**.
- Incluir en **programas de transición** para evaluar el nivel de conocimiento de la enfermedad y el estado clínico, la comprensión y adherencia a la medicación.

Calidad de vida

La calidad de vida postrasplante es similar a la de otras enfermedades crónicas e inferior a la de la población general. Esto se debe al complejo régimen de medicación, las frecuentes visitas y pruebas médicas y las hospitalizaciones. Además, la pérdida de actividades escolares y sociales puede afectar a la educación y al desarrollo social y neurocognitivo[12].

Función del pediatra de Atención Primaria

La comunicación eficaz entre el médico de Atención Primaria y el equipo de trasplantes es imprescindible para optimizar los resultados. El pediatra de Atención Primaria tendrá un papel esencial desde el punto de vista preventivo, pues deberá encargarse de asegurar la correcta vacunación del paciente y sus convivientes, y de promover hábitos saludables en cuanto a dieta, ejercicio, educación sexual, etc.[3,15].

Debe tener nociones básicas sobre los regímenes de medicación (prestando especial atención a las posibles interacciones que pueden presentar los inmunosupresores), las complicaciones más comunes y las infecciones. Será importante saber identificar aquellas situaciones que requieran atención hospitalaria.

Además, puede ayudar a identificar los factores que puedan modificarse para mejorar la calidad de vida y a reforzar la adherencia al tratamiento, especialmente en adolescentes.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

1.** Jara P (coord.), Díaz C, Hierro L, de la Vega Á, Frauca E, Muñoz G, et al. Manual de Trasplante Hepático Pediátrico. Madrid: Tile Von Spain. 2016.

2. Kerkar N, Lakhole A. Pediatric liver transplantation: a North American perspective. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016; 10: 949-59.

3.** Hierro Llanillo L, Muñoz Bartolo G. Seguimiento del niño con hepatopatía crónica y trasplante. Pediatr Integral. 2020; XXIV: 47-55. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-01/seguimiento-del-nino-con-hepatopatia-cronica-y-trasplante/.

4. Guerrero Fernández J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J. Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 6ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018.

5. Ibáñez Pradas V, Cortés Cerisuelo M, Montalvá Orón E. Pediatric liver transplantation. Cir Pediatr. 2022; 35: 1-9.

6. Kathryn Smith S, Miloh T. Pediatric liver transplantation. Clin Liver Dis. 2022; 26: 521-35.

7.*** Vimalesvaran S, Verma A, Dhawan A. Pediatric liver transplantation: Selection criteria and post-transplant medical management. Indian J Pediatr. 2024; 91: 383-90.

8.*** Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpen SJ, Allen U, Green M, et al. Long-Term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 Practice guideline by the American Association for the study of liver diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transpl. 2013; 19: 798-825.

9. Ng V, Alonso EM, Bucuvalas JC, Cohen G, Limbers CA, Varni JW, et al. For the 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.

10. Andrés AM, López Santamaría M, Hernández F. Técnicas quirúrgicas. En: Paloma Jara, ed. Tile Von Spain S.L; 2013. p. 799-819.

11. McLin V, Allen U, Bucuvalas J, Colledan M, Cuturi M-C, d'Antiga L, et al. Early and late factors impacting patient and graft outcome in pediatric liver transplantation: summary of an ESPGHAN monothematic conference. JPGN. 2017; 65: e53-9.

12.*** Hassan S, Ng VL, Aqul A. It takes a village: primary care of the pediatric liver transplant recipient. Curr Opin Pediatr. 2019; 31: 636-44.

13.** Vacunación en niños candidatos y receptores de trasplante hepático. En: Jara P, et al. Manual de Trasplante Hepático Pediátrico. Tile Von Spain S.L.; 2016. p. 123-35.

14. Suresh S, Upton J, Green M, Pham-Huy, Posfay-Barbe KM, Michaels MG, et al. Live vaccines after pediatric solid organ transplant: Proceedings of a consensus meeting, 2018. Pediatr Transplant; 2019. p. 23.

15. McGuire BM, Rosenthal P, Brown CC, Busch AMH, Calcatera SM, Claria RS, et al. Long-term management of the liver transplant patient: Recommendations for the Primary Care Doctor. Am J Transplant. 2009; 9: 1988-2003.

16. Vázquez Vázquez M, Hierro Llanillo L, Jara Vega P. Urgencias en el niño con trasplante hepático. En: Urgencias en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Madrid: Ergon; 2011. p. 281-93.

Bibliografía recomendada

– Vimalesvaran S, Verma A, Dhawan A. Pediatric liver transplantation: Selection criteria and post-transplant medical management. Indian J Pediatr. 2024; 91: 383-90.

Revisión del panorama actual del trasplante hepático pediátrico, incluyendo las indicaciones, el momento de derivación para el trasplante, las técnicas quirúrgicas, los resultados y los problemas a largo plazo.

– Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpen SJ, Allen U, Green M, et al. Long-Term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 Practice guideline by the American Association for the study of liver diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transpl. 2013; 19: 798-825.

Artículo en el que se abordan las indicaciones del trasplante y sus complicaciones. Se basa en una revisión de literatura mundial recientemente publicada sobre el tema, evaluación de políticas de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y la experiencia de los autores en el tratamiento de niños con trasplante hepático.

– Hassan S, Ng VL, Aqul A. It takes a village: primary care of the pediatric liver transplant recipient. Curr Opin Pediatr. 2019; 31: 636-44.

Artículo cuyo objetivo es destacar aspectos clave en el cuidado del receptor de un trasplante pediátrico, involucrando a los pediatras de Atención Primaria y destacando su papel vital en la atención y tratamiento de esta población de pacientes.

Caso clínico

Acude a su consulta de Atención Primaria un lactante varón de 15 meses, con antecedente de trasplante hepático hace 7 meses por atresia de vías biliares sin restablecimiento del flujo. Presenta un cuadro de vómitos profusos, diarrea y dolor abdominal de 48 horas de evolución. Afebril. Ambiente epidémico familiar: hermano de 4 años con cuadro de gastroenteritis aguda, epidemia de rotavirus en la Escuela Infantil.

Exploración física: peso: 9 kg. TA: 100/65 mmHg; FC: 95 lpm; Sat O2: 97 %. Triángulo de evaluación pediatrica (TEP): alterado por afectación de la circulación (palidez mucocutánea y mucosas pastosas). Presenta un aceptable estado general, con leves datos de desnutrición. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen blando, depresible, levemente doloroso a la palpación profunda de hipogastrio, con ruidos hidroaéreos aumentados, sin masas ni megalias. Sin signos de irritación peritoneal. Neurológico: normal.

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

sepeap
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Trasplante hepático: indicaciones y cuidados postrasplante

41. Indique la respuesta INCORRECTA respecto al trasplante hepático en edad pediátrica:

a. Actualmente, la supervivencia es superior al 90 %.

b. La indicación más frecuente de trasplante en la infancia es el síndrome de Alagille y la colestasis intrahepática familiar.

c. En algunos casos, se puede recurrir al donante ABO incompatible.

d. El donante cadáver puede ser por muerte encefálica o en asistolia controlada.

e. La escasez de donantes se ha visto mitigada por la técnica *split* y el donante vivo.

42. ¿Cuál de las siguientes opciones sería una CONTRAINDICACIÓN para la realización de trasplante hepático?

a. Enfermedad mitocondrial con afectación neurológica.

b. Hepatopatía crónica evolucionada que asocia síndrome hepatopulmonar.

c. Tumor hepático irresecable sin extensión extrahepática.

d. Colangitis recurrente en colangiopatías.

e. Retraso grave del crecimiento.

43. Indique la respuesta INCORRECTA respecto a la inmunosupresión postrasplante hepático:

a. Cuando se producen alergias múltiples o síntomas graves, está indicado el cambio a ciclosporina.

b. A partir del mes postrasplante, la dosis empleada de corticoides en estos pacientes es baja.

c. En caso de disfunción renal, se recomienda aumentar los niveles de tacrolimus.

d. Los protocolos de inmunosupresión en general incluyen tacrolimus, esteroides y, en los días 1 y 4 postrasplante, se administra basiliximab.

e. Una función hepática normal sin terapia inmunosupresora no descarta la presencia de daño histológico.

44. En todas las siguientes situaciones, EXCEPTO EN UNA, estaría indicado disminuir los niveles de tacrolimus por riesgo de aumento de los niveles sanguíneos:

a. Tratamiento con fenitoína.

b. Tratamiento con azitromicina.

c. Diarrea.

d. Tratamiento con fluconazol.

e. Tratamiento con dosis elevadas de omeprazol.

45. Una de las siguientes afirmaciones respecto al síndrome linfoproliferativo (PTLD) tras el trasplante hepático es INCORRECTA:

a. Son factores de riesgo la edad avanzada del receptor y la seronegatividad al trasplante.

b. Está en relación con la infección por virus Epstein-Barr.

c. La presentación clínica es muy heterogénea; se necesita un alto grado de sospecha.

d. Se divide en no destructivo, PTLD polimórfico y monomórfico y PTLD linfoma de Hodgkin clásico.

e. Son datos de alarma la respiración nasal, el ronquido o la diarrea.

Caso clínico

46. Indique cuál de las siguientes respuestas es INCORRECTA respecto al manejo de la gastroenteritis aguda en un paciente trasplantado hepático:

a. Es importante evitar la depleción de volumen intravascular por el riesgo añadido de trombosis vascular del injerto.

b. Conviene ajustar los niveles de tacrolimus, ya que, en los cuadros que cursan con diarrea, disminuyen los niveles sanguíneos.

c. Tienen mayor riesgo de deshidratación y fallo prerrenal por la tubulopatía secundaria a los inmunosupresores.

d. A pesar de que la sospecha sea de un cuadro viral, en ocasiones, estará indicada la antibioterapia para evitar la translocación bacteriana.

e. En caso de fiebre asociada, el antitérmico más adecuado será el metamizol.

47. Señale la respuesta INCORRECTA respecto a los cuadros de vómitos y diarrea en el paciente trasplantado hepático:

a. Ante la presencia de vómitos, recordar la posibilidad de obstrucción intestinal por bridas.
b. La exploración no suele reflejar el grado de deshidratación.
c. Los vómitos y la diarrea pueden subir los niveles de inmunosupresión.
d. Importante asegurar una adecuada hidratación, en ocasiones, mediante fluidoterapia intravenosa.
e. En caso de sospecha de obstrucción, se valorará la realización de una radiografía de abdomen en bipedestación.

48. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a la vacunación de nuestro paciente y sus convivientes es CORRECTA?

a. El hermano no puede recibir la vacuna de rotavirus por ser germen vivo atenuado.
b. Es pronto para reiniciar el calendario vacunal tras el trasplante.
c. Los convivientes pueden y deben recibir todas las vacunas del calendario.
d. En otoño se recomienda vacunación antigripal al paciente y a la familia (se puede administrar a partir del mes postrasplante si coincide con epidemia de gripe).
e. No estará indicado revacunar en caso de anti-HBs negativo.

30 Aniversario
Pediatría Integral

sepeap
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".