

RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPATICO PEDIATRICO Y FACTORES PRONOSTICOS

72

Manuel López Santamaría

INTRODUCCION

El trasplante hepático fue aceptado como un procedimiento terapéutico convencional hace menos de 20 años, y por tanto la evolución a largo plazo de los enfermos trasplantados, especialmente los niños, es aún desconocida. El Hospital Infantil "La Paz", que inició su programa de TH pediátrico en Enero de 1986 y ha realizado desde entonces un total de 269 TH, posee la experiencia suficiente, tanto en volumen de enfermos como en tiempo de evolución de los mismos, para mostrar, en base a su casuística, una visión todo lo completa que hoy día se puede tener del trasplante hepático pediátrico, y apuntar cuál puede ser el pronóstico de los niños trasplantados a largo plazo.

La evolución del TH a lo largo de estos 15 años ha sido muy rápida, siendo muchas las innovaciones que progresivamente se han introducido. Entre todas ellas, las de tipo técnico han tenido una especial relevancia en el ámbito pediátrico, al permitir el acceso al trasplante de niños de muy corta edad, reduciendo la elevada mortalidad pre-trasplante de este grupo de niños, estimada antes del desarrollo de estas técnicas entre un 25 y un 50%, y evitando también el grave deterioro físico y nutricional que se producía en estos enfermos mientras esperaban el trasplante.

El TH se ha beneficiado del desarrollo de estas técnicas, así como de otras múltiples innovaciones producidas a lo largo de estos 15 años en el terreno de la inmunosupresión, preservación de órganos, cuidado perioperatorio, etc., de tal for-

ma que los resultados actuales del TH son muy superiores a los obtenidos inicialmente. Cuando se presenta una serie que abarca un periodo de tiempo tan extenso, como es el caso del Hospital Infantil "La Paz", es preciso analizar también este aspecto y por este motivo, además de los resultados de la serie global, puede ser más ilustrativo para el lector conocer los resultados más recientes, que proporcionan una idea más actual y más real sobre los resultados que pueden esperarse con este procedimiento.

CASUSITICA

Entre Enero de 1986 y Enero de 2000, 216 niños recibieron un total de 269 TH, siendo las indicaciones del trasplante las mostradas en la Tabla 72.1

La edad y peso al trasplante se muestran en la tabla 72.2 (mediana de edad 3,77 años, rango 4

Tabla 72.1
Indicaciones de trasplante en 216 niños

Diagnostico	Nº (%)
Atresia de vias biliares	89 (41,2)
Enfermedad de Byler	17 (7,9)
Síndrome de Alagille	16 (7,4)
Déficit de a1 Antitripsina	16 (7,4)
Fallo hepático fulminante	14 (6,5)
Tirosinemia	9 (4,2)
Cirrosis criptogenética	8 (3,7)
Hepatitis autoinmune	7 (3,2)
Tumor (hepatoblastoma)	5 (2,3)
Misceláneas	35 (16,2)

meses — 18 años; mediana de peso 14,6 Kg, rango 4,5 — 71 Kg).

Doscientos dieciséis (64,7%) de los TH fueron realizados semielectivamente (UNOS III y IV), y los restantes 95 (35,3%) en un contexto de emergencia (UNOS I y II). El injerto fue de hígado entero en 179 casos, segmento lateral izquierdo en 32 (24 reducidos de donante cadáver, 5 de donante vivo y 3 de hígado compartido o split), segmento lateral izquierdo extendido en 33 (todos de donante cadáver), lóbulo izquierdo de donante cadáver en 23 y lóbulo derecho en 2 (1 split, 1 reducido).

El protocolo de inmunosupresión ha sufrido modificaciones con el tiempo. Inicialmente (años 1986 — 1989) se utilizó ciclosporina asociada a corticoides, posteriormente (1990 — 1995) se asoció azatioprina durante 15 días, y desde 1995 se usa la nueva formulación de la ciclosporina en microemulsión (Neoral®), dada su mejor absorción intestinal. Actualmente y desde hace dos años, nuestros enfermos han sido incluidos en un estudio multicéntrico europeo randomizado en el que se comparan dos regímenes inmunosupresores: Neoral + Azatioprina (3 meses) + corticoides a bajas dosis frente a Tacrolimus + esteroides a bajas dosis. Los episodios de rechazo se tratan con bolos de metil prednisolona y en ausencia de respuesta, se usó el OKT3 (Orthoclone®) hasta 1992. Posteriormente se utiliza el Tacrolimus como terapia de rescate en los casos refractarios.

RESULTADOS

De los 216 niños trasplantados, 50 fallecieron y 166 viven. 104 injertos se perdieron por retrasplante o muerte del enfermo, y los restantes 165 permanecen funcionantes en la actualidad. La supervivencia (método actuarial) a 1, 5, 10 y 15 años de los niños trasplantados es de 82%, 77%, 76% y 71% respectivamente, y la correspondiente

Edad	Nº (%)	Peso	Nº (%)
< 1año	45 (20,8)	< 10 Kg.	60 (27,8)
1 — 3 a	48 (22,2)	10 — 20 Kg	78 (36,1)
3 — 5 a	29 (13,5)	21 — 30 Kg	32 (14,8)
5 — 10 a	46 (21,3)	31 — 40 Kg	22 (10,2)
> 10 a	48 (22,2)	> 40 Kg	24 (11,1)

a los injertos, en los mismos periodos de tiempo de 68%, 61%, 61% y 56% respectivamente. Comparados los 100 primeros con los 100 últimos trasplantes, la supervivencia de los enfermos a 1 y 5 años fue del 88% y 85% en los 100 últimos TH frente a 73% y 68%, en los 100 primeros TH, mientras que la correspondiente al injerto en los mismos periodos de tiempo fue de 80% y 74% en los 100 últimos TH frente a un 60% y 51% en los 100 primeros (Figs. 72.1 y 72.2).

Estas diferencias, siendo importantes, lo son aún más si se tiene en cuenta que el grado de urgencia y dificultad del trasplante es muy diferente en uno y otro grupo. Estratificados de acuerdo al sistema americano, el 23% de los 100 primeros TH se realizaron en situación de urgencia (UNOS I y II) frente a un 39% en los 100 últimos TH. Son igualmente diferentes ambos grupos (Figs. 72.3 y 72.4) en cuanto a edad (mediana y rango: 5,6 años, 0,7 — 18 a en los 100 primeros TH vs 2,6 años, 0,3 — 18 a en los 100 últimos TH), número de trasplantes en menores de 1 año (4 en los 100 primeros TH vs 31 en los 100 últimos), peso (mediana y rango: 18,9 Kg, 6,9 — 60 Kg en los 100 primeros TH vs 12,2, 4,5 — 71 Kg en los 100 últimos TH), número de trasplantes en menores de 10 Kg (7 en los 100 primeros TH vs 40 en los 100 últimos TH), y uso de técnicas de reducción, incluidos vivo y split (7% vs 49%).

La tasa de complicaciones quirúrgicas precoces también es muy diferente en una y otra serie; las complicaciones biliares precoces disminuyeron del 13% al 4% así como la tasa de trombosis de la arteria hepática, 12% en los 100 primeros TH, frente a solo 3 casos en los 100 últimos TH.

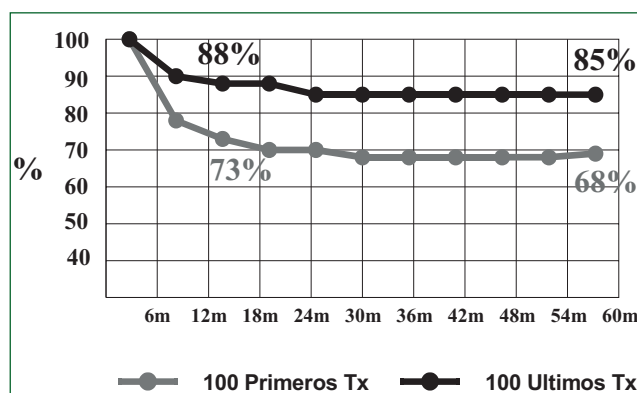


Fig. 72.1 — Supervivencia actuarial de los enfermos en los 100 últimos trasplantes (negro) y 100 primeros trasplantes (gris).

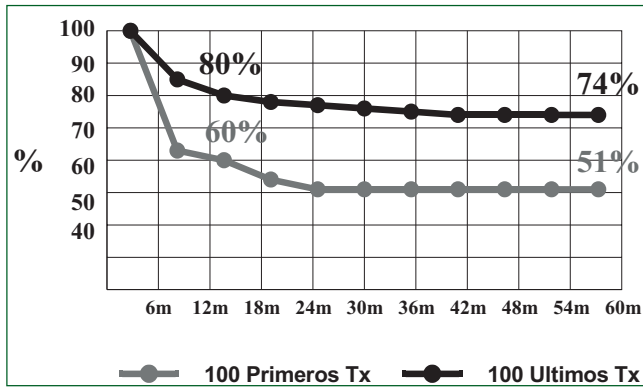


Fig. 72.2 — Supervivencia actuarial del injerto en los 100 últimos trasplantes (negro) y 100 primeros trasplantes (gris).

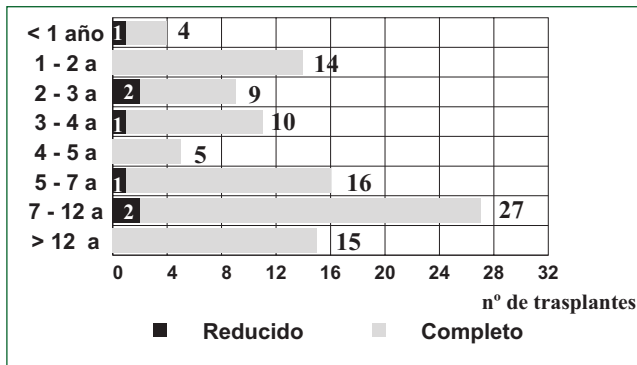


Fig. 72.3 — Estratificación por grupos de edad de los 100 primeros trasplantes. En negro se muestran los casos en los que se utilizaron técnicas de reducción (7 en total). El grupo más numeroso de edad es el de niños entre 7 y 12 años. Solo 4 trasplantes fueron en niños menores de un año.

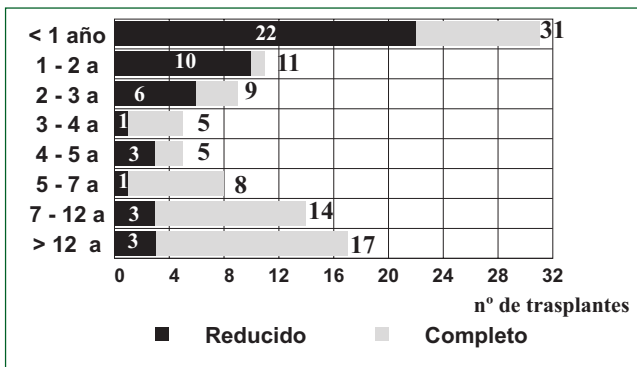


Fig. 72.4 — Estratificación por grupos de edad de los 100 últimos trasplantes. En negro se muestran los casos en los que se utilizaron técnicas de reducción (49 en total). El grupo más numeroso de edad es el de niños menores de un año con 31 casos.

FACTORES PRONOSTICOS Y COMPLICACIONES: GENERALIDADES

El TH generalmente se indica en niños en los que por su enfermedad, se estima que la esperanza de vida es prácticamente nula a los 6 me-

ses; el análisis de supervivencia del enfermo mide por tanto la efectividad del procedimiento en la consecución del objetivo buscado (prolongar la vida). El análisis de supervivencia del injerto por el contrario, estima el coste o rendimiento, expresado en función del número de injertos que hay que utilizar. Además de ser conceptos diferentes, con frecuencia los factores pronósticos que los afectan (en términos de análisis de supervivencia), no son coincidentes. En lo sucesivo, analizaremos individualmente por el método de Kaplan-Meier todas las variables que pudieran tener influencia sobre la supervivencia, tanto del injerto como de los enfermos; se compararán los distintos estratos de cada una de las variables por el método de log-rank; para ello las variables continuas, serán transformadas en discretas de acuerdo a criterios previamente declarados (edad: menores de un año, mayores de un año por ejemplo). Aquellas que tengan influencia sobre el pronóstico en el análisis univariante, se incluirán en un modelo logístico de efectos proporcionales y mediante un proceso de eliminación progresiva (backward), se seleccionarán las que son independientes.

Un análisis de los resultados del TH exclusivamente basado en criterios de supervivencia sería incompleto. La morbilidad y tasa de complicaciones del TH, son también imprescindibles para valorar los resultados del procedimiento. En este capítulo haremos especial énfasis en las complicaciones tardías del TH, de las que hay muy pocas referencias en la bibliografía, especialmente en el ámbito pediátrico. El largo tiempo de evolución de nuestros enfermos, con supervivencias en algunos de ellos superiores a los 15 años, y el hecho de que el seguimiento postrasplante es llevado íntegramente por nosotros, sin que se haya perdido la evolución de ningún paciente, son circunstancias óptimas que hacen que nuestra casuística pueda ser muy ilustrativa en este aspecto.

Aunque sólo sea superficialmente, por estar fuera del propósito de este capítulo, hablaremos de la calidad de vida de los niños trasplantados, aspecto que es también imprescindible abordar, para que el lector tenga una noción lo más amplia posible sobre los resultados y las consecuencias del procedimiento.

FACTORES PRONOSTICOS

Edad al Trasplante

Agrupados los 216 enfermos en tres grupos de edad (menores de dos años, $n = 75$, entre dos y siete años, $n = 70$, y mayores de siete años, $n = 71$), la *supervivencia del enfermo* a 1, 5 y 10 años respectivamente es de 75%, 72%, 72% para el grupo de niños menores de 2 años, 81%, 73% y 73% para el grupo de niños en edad entre dos y siete años, y de 88%, 83% y 83% en los niños mayores de 7 años. Los resultados, aunque mejores en el grupo de niños mayores, no son significativamente diferentes ($p = 0,1690$).

Sobre la *supervivencia del injerto*, la influencia de la edad del receptor es mayor; analizados los 269 trasplantes, la supervivencia del injerto es inferior en el grupo de niños de menor edad ($p = 0,0510$; supervivencia del injerto a 6 meses y 12 meses respectivamente de 65% y 58% en el grupo de niños menores de 2 años, 77% y 72% en niños entre 2 y 7 años y de 83% y 77% en niños mayores de 7 años). La diferencia es aún más significativa si se analiza la supervivencia del primer injerto recibido ($p = 0,0292$). En los 100 últimos TH las diferencias se mantienen ($p = 0,0263$), aunque la supervivencia del injerto mejora considerablemente en todos los grupos (supervivencia del injerto a 6 meses y 12 meses respectivamente de 71% y 69% en el grupo de niños menores de 2 años, 79% y 79% en niños entre 2 y 7 años y de 97% y 97% en niños mayores de 7 años).

Los resultados en *niños menores de un año* merecen un comentario aparte; el trasplante en este grupo de niños es particularmente difícil, no solo por la necesidad de utilizar casi exclusivamente técnicas alternativas de trasplante, si no también por la coexistencia en la mayoría de los casos de ciertas circunstancias que hacen que el trasplante tenga en estos niños una dificultad mayor que en cualquier otro grupo de edad: son niños que han sufrido a menudo intervenciones intraabdominales previas en el compartimento supramesocólico, con disección del pedículo hepático (la atresia biliar es la indicación más frecuente a esta edad, y en nuestra serie el 70% de los niños menores de un año trasplantados, lo fueron por esta enfermedad), presentan una gran hipertensión portal, con tendencia a hipoplasia y esclerosis de la vena porta, las arterias son de muy fino calibre, lo que incrementa el riesgo de trombosis, etc. A pesar de

lo anterior, la supervivencia a 1, 5 y 7 años en los 45 niños de nuestra serie trasplantados con menos de un año de edad fue respectivamente de 72%, 70% y 70%, inferior pero no significativamente diferente de la del resto de enfermos. Estos resultados son mucho más elocuentes si se considera que en el grupo de niños menores de un año el 44% de los niños fueron trasplantados en situación de urgencia (20/45 niños) frente solo a un 15% en los niños mayores de un año (26/171 niños) siendo también muy superior la tasa de trasplantes reducidos en este grupo de edad (58% en menores de un año vs 27% en los mayores de 1 año).

Grado de Urgencia

La *supervivencia del injerto* en nuestra serie está muy significativamente influida por el contexto de urgencia con que se realiza el trasplante. Agrupados los trasplantes entre semi-electivos (UNOS III y IV) y urgentes (UNOS I y II), la supervivencia del injerto al año fue de 74% para los semielectivos y de 55% para los urgentes ($p = 0.0030$).

Sin embargo, la *supervivencia de los enfermos* no es estadísticamente distinta ($p = 0.2797$) en aquellos niños cuyo primer trasplante fue en situación de urgencia (supervivencia del enfermo a 6m, 1a, 5 a y 10 a de 76%, 74%, 71% y 71% respectivamente) respecto de aquellos cuyo primer trasplante fue semi electivo (supervivencia a 6m, 1 a, 5 a y 10 a de 83%, 83%, 78% y 78% respectivamente). La ausencia de significación estadística es consecuencia de los buenos resultados que se obtienen en el niño con el retrasplante, mucho mejores que los publicados en el adulto.

Peso del Receptor

Estratificados en 4 grupos, de acuerdo al peso del receptor al trasplante (menores de 10 Kg, $n = 86$ TH, entre 10 y 20 Kg, $n = 98$ TH, entre 20 y 40 Kg, $n = 61$ TH y mayores de 40 Kg, $n = 24$ TH), la *supervivencia del injerto* no es significativamente diferente ($p = 0,1116$) en ninguno de los estratos considerados, aunque con una tendencia a un peor pronóstico en receptores de bajo peso (supervivencia del injerto a 1, 5 y 10 años de 63%, 55%, y 55% en menores de 10 Kg; de 65%, 57% y 57% entre 10 y 20 Kg; de 77%, 71% y 71% entre 20 y 40 Kg y de 79%, 79% y 71% entre mayores de 40 Kg).

La tendencia es aún mayor, aunque sin que exista tampoco diferencia significativa ($p = 0,0697$) cuando se analiza la supervivencia del injerto de los 100 últimos trasplantes, que es a 1 y 5 años respectivamente de 72% y 64% en peso inferior a 10 Kg, de 74% y 74% en el grupo entre 10 y 20 Kg, de 100% y 94% en grupo entre 20 y 40 Kg y de 91% y 91% en grupo de más de 40 Kg

El peso del receptor tampoco influye sobre la supervivencia del enfermo ($p = 0,2997$), con una supervivencia a 1, 5 y 10 años en la serie global respectivamente de 78%, 78% y 75% en menores de 10 Kg; 78%, 72% y 72% en grupo entre 10 y 20 Kg; de 86%, 84% y 84% en grupo entre 20 y 40 Kg y de 90%, 90% y 82% en grupo de más de 40 Kg. Analizados los 100 últimos trasplantes, tampoco son significativas las diferencias, con una supervivencia del enfermo a 1 y 5 años respectivamente de 83% y 83% en menores de 10 Kg; de 77% y 77% en grupo entre 10 y 20 Kg, de 100% y 94% en grupo entre 20 y 40 Kg y de 100% y 100% en grupo de más de 40 Kg

Peso del Donante

Estratificado el peso del donante en los mismos 4 grupos que antes (menores de 10 Kg, entre 10 y 20 Kg, entre 20 y 40 Kg y mayores de 40 Kg), la supervivencia del injerto tiende a ser inferior ($p = 0,0847$) en el grupo de donantes de peso inferior a 10 Kg (supervivencia a 1 año y 5 años de 50% y 42% respectivamente frente a 72% y 64% en donantes entre 10 y 20 Kg, 78% y 70% en donantes entre 20 y 40 Kg y 60% y 56% en donantes de más de 40 Kg). Cuando se comparan los donantes de peso inferior a 10 Kg con el resto, las diferencias sí son significativas ($p = 0,0315$), siendo la supervivencia del injerto a 6 meses y 1 año respectivamente del 50% y 42% cuando el donante pesó menos de 10 Kg frente a 75% y 69% en los restantes casos.

La supervivencia del enfermo no se ve afectada por el peso del donante en el primer trasplante recibido, ni cuando se consideran los 4 grupos de peso antes mencionado, ni cuando se comparan los donantes de peso inferior a 10 Kg con el resto. Los buenos resultados del retrasplante en el niño son aquí también responsables de esta ausencia de significación. No obstante la supervivencia de los niños trasplantados con donantes menores de 10 Kg es a 6 y 12 meses de 73% y 64% frente a un

88% y 84% en los restantes. En nuestra opinión, nuestros resultados obligan a ser muy rigurosos a la hora de aceptar un donante de peso inferior a 10 Kg

Tipo de Injerto

La supervivencia del injerto es sensiblemente inferior ($p = 0.0329$) en los casos en los que se usó un injerto parcial (62% a 6 meses y 57% a un año) que en aquellos en los que fue de hígado completo (76% a 6m y 70% a 1 año). Analizados los últimos 100 TH, la supervivencia del injerto es similar en ambos grupos (supervivencia a 6 meses y 1 año respectivamente de 83% y 83% en hígado entero y de 79% y 76% en injerto parcial), pese a que la proporción de trasplantes en situación de urgencia (UNOS I y II) en el grupo de los reducidos fue muy superior a la correspondiente en el de los trasplantes con hígado entero (57,1% de los reducidos en situación de urgencia o 28/49 TH vs 21,5% de los enteros o 11/51 TH).

En contra de lo que ocurre con la supervivencia del injerto, la correspondiente a los enfermos no se afecta por el tipo del primer injerto recibido; en 66 niños el primer injerto recibido fue de hígado reducido mientras que los 155 restantes fueron trasplantados por primera vez con un injerto de hígado completo, siendo la supervivencia del enfermo a 1, 5 y 7 años respectivamente de 82%, 78% y 74% en los niños cuyo primer injerto fue reducido frente a 83%, 78% y 77% en los mismos periodos de tiempo para aquellos otros trasplantados por primera vez con hígado entero ($p = 0,7872$).

Tipo de Reconstrucción Arterial

El calibre de la arteria hepática en los niños, especialmente los de muy bajo peso, y la frecuencia con que aparecen variantes anatómicas arteriales en patologías como la atresia biliar, síndrome de Alagille, etc., son circunstancias que favorecen el desarrollo de trombosis arterial, y obligan a utilizar una técnica muy depurada en el niño así como al uso frecuente de técnicas alternativas de reconstrucción arterial. La tabla 72.3 muestra las diferentes técnicas de arterialización usadas en los 269 TH de nuestra serie, que al igual que otros muchos aspectos, han variado con el tiempo.

Tabla 72.3
Métodos de reconstrucción arterial en 261 trasplantes hepáticos pediátricos

Tipo de reconstrucción arterial	nº de casos
Termino terminal tronco celíaco/AH de donante y receptor	187
Aorta infrarenal con injerto arterial interpuesto	65*
Conducto de aorta de donante a aorta de receptor	8**
Aorta supracelíaca con injerto arterial interpuesto	6
Aorta infrarenal con conducto de safena de donante interpuesto	3†

* 13 reutilizados en retrasplantes en ausencia de trombosis arterial del conducto.

** Todos entre los años 1986-1987

† En trasplantes de donante vivo realizados en los años 1993 y 1994.

Posteriormente practicamos anastomosis termino terminal en este tipo de trasplantes.

Inicialmente y hasta 1995 recurríamos en las arterias difíciles con frecuencia al abordaje aortico mediante conducto interpuesto, pero desde entonces procuramos hacer anastomosis termino terminal incluso en arterias de menos de 2mm de calibre, bajo magnificación, y con sutura con puntos sueltos. Como prevención de trombosis arterial, procuramos mantener la hemoglobina por debajo de 12 mg/dL, y usamos perfusión de heparina en el postrasplante inmediato seguido de dipiridamol cuando la tolerancia oral lo permite. Con estas medidas, la trombosis arterial ha dejado de ser la primera causa de pérdida del injerto, como lo fue en los primeros 100 TH con 12 casos, siendo la tasa de trombosis arterial en los últimos 100 TH de solo un 3%.

ex: En el análisis univariante, la supervivencia del injerto fue sensiblemente inferior en los casos de reconstrucción arterial no convencional (abordaje aórtico etc.), con supervivencia del injerto a 6 meses y un año respectivamente de 79% y 74% en el grupo de anastomosis termino-terminal entre ambas arterias hepáticas/tronco celíaco vs de 55% y 50% en el grupo con otro procedimiento de arterialización ($p = 0,001$). Sin embargo, en contra de lo que podría esperarse a la vista de estos resultados, la tasa de trombosis arterial no es diferente en el grupo en el que se usaron técnicas alternativas de arterialización (8,7%) respecto de aquel otro en el que la anastomosis fue termino terminal (7,5%). La proporción de trasplantes urgentes en este último grupo sí es sin embargo muy superior a la correspondiente al de reconstrucción termino terminal (56% de urgentes en el grupo de reconstrucción arterial alternativo frente a un 25% de urgentes en los casos de reconstrucción mediante anastomosis termino terminal). Las diferencias son también significativas en el grupo

de los 100 últimos TH (supervivencia del injerto a 6 meses y un año de 87% y 87% respectivamente en el grupo de anastomosis termino terminal vs de 60% y 55% en el grupo de otro procedimiento de arterialización).

Otros Aspectos Técnicos

Se analizaron diversos aspectos relacionados con posibles dificultades intraoperatorias; resultaron influir sobre la supervivencia del injerto las necesidades intraoperatorias de hemoderivados medidas en función del número de volemias estimadas transfundidas, la necesidad de factores de coagulación, determinada en función de la necesidad de transfundir plaquetas ($p = 0,0431$) y la duración de la cirugía. El sexo no tuvo influencia en nuestra serie.

Análisis Multivariante

Supervivencia del injerto: Introducidas las 9 variables que en el estudio univariante influyeron sobre el pronóstico (Injerto de hígado entero vs reducido, trasplantes urgentes vs electivos, tipo de reconstrucción arterial, necesidades intraoperatorias de hemoderivados, necesidad de transfusión de plaquetas, duración de la cirugía, peso de donante menor o mayor de 10 Kg, edad de receptor, peso de receptor), resultan ser independientes tres de ellas (razón de verosimilitud, $p < 0.001$): el grado de urgencia del trasplante (electivo vs urgente), el uso de donantes de peso inferior a 10 Kg y el tipo de reconstrucción arterial. Los trasplantes en contexto de urgencia (Estadios UNOS I y II) tienen un riesgo relativo sobre la supervivencia del injerto 1,87 veces superior al de los trasplantes semielectivos (intervalo de confi-

anza del 95%: 1,09 — 2,91). Los donantes de peso inferior a 10 Kg tienen un riesgo relativo de 2,42 (intervalo de confianza del 95%: 1,11 — 6,16), y el correspondiente a los casos de reconstrucción arterial alternativa de 2,08 (intervalo de confianza del 95%: 1,26 — 3,37).

Supervivencia del enfermo: como ya se ha discutido, ninguna de las variables analizadas tiene significación estadística en la supervivencia de los enfermos, por lo que carece de sentido un análisis multivariante de las mismas.

Impacto del Retrasplante Sobre los Resultados

Siendo el retrasplante una de las consecuencias del fallo del injerto, no es lógico incluirlo como una variable a analizar en el estudio de factores de riesgo, por lo que hemos preferido abordarlo una vez finalizado el estudio de aquellos.

La influencia del retrasplante sobre los resultados explica el comportamiento diferente de las variables cuando se analiza la supervivencia del enfermo y la del injerto. En la serie global, la supervivencia del enfermo a 1 año mejora en 14 puntos porcentuales la correspondiente al injerto (82% vs 68%), manteniéndose alrededor de este valor en los resultados a largo plazo (77% para enfermos vs 61% para injerto a 5 años, y 71% para enfermos vs 56% del injerto a 15 años). Las diferencias no son tan amplias en nuestros resultados más recientes (últimos 100 TH), lo que indica una mayor eficacia del procedimiento: la mejoría en la supervivencia del enfermo a 1 año es de solo 8 puntos (enfermos: 88% frente a injerto: 80%), pero sube a 11 puntos a 5 años (enfermos: 85% vs injerto: 74%) ante la necesidad de retrasplantes tardíos.

De los 216 niños de nuestra serie, 166 niños recibieron un único injerto, 43 dos injertos, 6 tres injertos y un enfermo un total de 4. Al final del estudio, el 83% de los niños trasplantados solo una vez están vivos, proporción que es del 60% en los niños trasplantados 2 veces y de un 33% en los trasplantados 3. La niña que recibió 4 injertos está actualmente viva, con un desarrollo y vida normal para su edad, con un tiempo de evolución de 5,25 años. La supervivencia de los niños trasplantados solo una vez es muy superior a la de aquellos que han sido trasplantados dos o más veces ($p = 0.0003$), siendo la supervivencia a 1, 5 y 10 años respectivamente de 88%, 83% y 83% en el

grupo trasplantado una solo vez frente a 64%, 58% y 58% en el grupo de enfermos retrasplantados. Cada injerto nuevo tiene un riesgo relativo sobre el anterior de muerte del enfermo de 1.876 ($p = 0.0031$, intervalo de confianza del 95% de 1.293 — 2.721), y de 2.695 si se comparan solo los enfermos trasplantados una solo vez y aquellos que son trasplantados dos o más veces ($p = 0.0010$, intervalo de confianza del 95% de 1.526 — 4.7619). Estas diferencias se han de interpretar con cautela, y la causa no es imputable a un peor resultado del retrasplante en la supervivencia del enfermo, siendo más bien responsable de las mismas el importante sesgo que existe respecto de la evolución del injerto tras el primer trasplante en uno y otro grupo, con una proporción de injertos con mala evolución que es muy baja en los trasplantados solo una vez (como lo muestra el hecho de que fallecen solo el 17% de los niños trasplantados una solo vez), y que es del 100% lógicamente en los que requieren ser retrasplantados una o más veces.

Incluidas las variables estudiadas en los apartados anteriores en un modelo de regresión logística, solo el grado de urgencia en que se realiza el TH tiene en nuestra casuística valor predictivo de riesgo de retrasplante; analizando en cada uno de los enfermos el contexto de urgencia (electivo vs urgente) del primer injerto recibido, la odds ratio de los realizados de forma urgente (UNOS I y II) es de 2,207 ($p = 0.0339$, test de razón de verosimilitud; intervalo de confianza del 95% 1,175 — 4.523), de donde se deduce que el riesgo de que el enfermo tenga que ser retrasplantado es doble en aquellos TH realizados en contexto de urgencia respecto de los que son semi-electivos.

COMPLICACIONES DEL TH

Desde nuestro primer TH en 1986, hemos introducido nuevas técnicas quirúrgicas, se han refinado los protocolos, y la experiencia que progresivamente hemos ido adquiriendo ha permitido mejorar los resultados, tanto en supervivencia del injerto como de los enfermos trasplantados. Nuestros resultados más recientes muestran que actualmente podemos ofrecer un mejor pronóstico a nuestros pacientes, a pesar de la incorporación rutinaria de técnicas quirúrgicas más complejas, y al tratamiento de niños más pequeños (ver Figs. 72.3 y 72.4). Estas componentes

no se pueden extrapolar de las tablas de supervivencia mostradas en las Figs. 72.1 y 72.2, pero son importantes para una correcta interpretación de los resultados.

La mejoría en los resultados no es solo en términos de supervivencia; también ha disminuido la morbilidad por complicaciones directamente imputables a la técnica. Así, las complicaciones biliares precoces, consideradas en otra época como el talón de Aquiles del TH, ya no son actualmente una fuente importante de preocupación, habiendo disminuido su incidencia desde un 13% en los 100 primeros TH a un 4% en los 100 últimos. La tasa de trombosis arterial también ha descendido importantemente como ya ha sido antes comentado, y lo mismo ocurre con la tasa de reintervenciones por hemorragia y por perforaciones intestinales.

Mientras las complicaciones precoces disminuyen, a medida que el grupo gana experiencia, no puede decirse lo mismo de las complicaciones tardías, que se incrementan proporcionalmente al mayor tiempo de evolución de los enfermos. En este epígrafe abordaremos este tipo de complicaciones, que han sido muy poco estudiadas hasta el momento. A pesar de que el primer TH con éxito fue realizado en 1967, en un niño con carcinoma hepatocelular, no se consideró como un procedimiento terapéutico convencional hasta hace algo menos de 20 años, por lo que las expectativas de vida y la evolución a largo plazo de los enfermos trasplantados es aún desconocida, especialmente en el caso de los niños, cuya esperanza de vida es mayor que la de los adultos.

La Tabla 72.4 muestra cuáles son las principales complicaciones y problemas que hemos observado en el seguimiento a largo plazo en nuestros enfermos. Abordar todas ellas está fuera del ámbito de este capítulo, por lo que únicamente nos detendremos en aquéllas que tienen especial repercusión en el ámbito pediátrico.

CRECIMIENTO

Muchos niños trasplantados tienen talla baja para su edad, y aunque clásicamente se relaciona este problema con el uso de corticoides, su origen es multifactorial (Tabla 72.5).

En nuestra serie, el 30% de los niños presentaban un retraso severo (talla < 2 desviaciones típi-

Tabla 72.4
Complicaciones y problemas a largo plazo del trasplante hepático pediátrico

1. INMUNOLÓGICAS
• Rechazo agudo tardío
• Rechazo crónico
• Indirectamente relacionadas:
Infección a gérmenes oportunistas (VEB, CMV, Herpes etc.)
Trastornos linfoproliferativos
2. INFECCIOSAS
• Colangitis
• Bacterianas
• Hepatitis C (antes de 1990)
3. RELACIONADAS CON MEDICACION:
• Corticoides
Aspecto físico (facies de Cushing)
Hipertensión arterial
Crecimiento
Opacificación de cristalino
Oseas
• Ciclosporina y/o Tacrolimus
Disfunción renal (CyA y Tacrolimus)
Hipertensión arterial (también corticoides)
Neurotoxicidad (CyA y Tacrolimus)
Hirsutismo e hiperplasia gingival (Ciclosporina)
Hiperglucemia (Tacrolimus, también corticoides)
Cardiomiopatía (Tacrolimus)
4. COMPLICACIONES BILIARES TARDIAS
5. COMPLICACIONES VASCULARES TARDIAS
6. OTRAS
• Elevación de enzimas hepáticas de forma aguda o crónica (muy frecuente)
• Diarrea (Byler)
• Incumplimiento (no compliance)
• Nutrición

Tabla 72.5
Causas de talla baja en niños postrasplante hepático

Genéticamente determinada por la enfermedad de base (síndrome de Alagille, etc.)
Enfermedad previa (Hepatopatía, enfermedad crónica)
Complicaciones postrasplante
Uso de corticoides
Problemas de nutrición postrasplante

cas de la correspondiente por su edad) antes del trasplante. Al año, y como consecuencia del efecto supresor de los corticoides, la velocidad de crecimiento es patológica en el 69% de los supervivientes (velocidad de crecimiento < 2 desviaciones

típicas de la correspondiente por su edad). A partir del año los corticoides se administran a días alternos, y el 92% de los niños supervivientes de nuestra serie ya tienen al 4º año postrasplante una velocidad de crecimiento normal. No obstante, el "catch up" es normal solo en el 77% de los niños.

FUNCIÓN RENAL

De todos los efectos secundarios de la Ciclosporina y del Tacrolimus, el más preocupante es la nefrotoxicidad, que produce hipertensión arterial (junto a los corticoides) y puede conducir a fallo renal en los supervivientes a largo plazo; el problema es especialmente relevante en los niños, dada su mayor esperanza de vida.

En los niños de nuestra serie, el filtrado glomerular (FG) desciende inversamente proporcional al tiempo de evolución (media \pm desviación típica: $110 \pm 32 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$ a los 6 meses; 102 ± 28 al año; 91 ± 25 a 3 años; 90 ± 25 a 5 años), a la vez que se incrementa la proporción de niños con FG patológico (inferior a $70 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$): 8,5% a los 6 meses, 23% a los 3 años y 25% a los 5 años postrasplante. En estos casos, asociamos azatioprina y reducimos la dosis de ciclosporina o tacrolimus, con lo que el FG sube entre un 20 — 45% por encima del valor previo, alcanzando la mayoría de los niños un FG superior a $70 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$.

Infección por Citomegalovirus (CMV)

Hemos estudiado 128 niños de nuestra serie de los que 64 eran IgG — antes del trasplante y 64 IgG +. Posteriormente al trasplante, el 53% de los negativos (34/64) tuvieron una primoinfección, y el 40,5% de los positivos sufrieron al menos un episodio de reactivación. De los niños infectados, 25 manifestaron signos de enfermedad, 8 en forma de síndrome viral, y 17 en forma de infección sistémica. Todos curaron con Ganciclovir. Los factores de riesgo de enfermedad en este estudio fueron la infección (primoinfección o reactivación) antes del 3 mes postrasplante, y el haber sufrido rechazo corticorresistente.

Trastornos Linfoproliferativos Postrasplante (TLP)

Se trata de un grupo heterogéneo de lesiones, que se sitúan en el límite entre la infección y el

tumor, y en cuya base está habitualmente una infección por el virus de Epstein Barr (VEB). Se trata de un virus ubicuo, que tiene un tropismo especial hacia los linfocitos B, del que los sujetos inmunocompetentes se defienden mediante la formación de linfocitos citotóxicos específicos. Los enfermos trasplantados son incapaces de desarrollar este tipo de defensa, produciéndose en ellos una proliferación de linfocitos B infectados por el virus, que eventualmente puede desembocar en un linfoma. El principal factor de riesgo es la primoinfección en enfermos serológicamente negativos previamente al trasplante, por lo que es más frecuente en niños (mayor población de VEB-), especialmente los que son serológicamente negativos y reciben un injerto procedente de un donante positivo. Otro factor de riesgo conocido es la necesidad de elevar la inmunosupresión como consecuencia de episodios de rechazo.

En nuestra serie 15 niños desarrollaron alguna de las variantes de TLP, estableciéndose el diagnóstico a los 32,5 meses del trasplante en mediana (rango 4,2 — 123,6 meses). Cuatro niños desarrollaron un linfoma, de los que 3 han fallecido; el cuarto está libre de enfermedad, y sin inmunosupresión desde hace 4,5 años. Otros dos pacientes llevan más de 2 años sin inmunosupresión (3,5 y 2 años), y al igual que el caso anterior, con función hepática normal y sin signos histológicos de rechazo. Sin embargo, 2 niños desarrollaron signos de rechazo tras la retirada de la inmunosupresión; uno tuvo que ser retrasplantado por rechazo crónico, y el segundo, recidiva el TLP cada vez que se reinstaura la inmunosupresión.

La incidencia de TLP queda subestimada si se refiere como la proporción entre los pacientes afectados y el total de pacientes trasplantados en un determinado periodo de tiempo. Utilizando el análisis de supervivencia, el riesgo acumulado de TLP en nuestra serie es de $4,2 \pm 1,6\%$ a 3 años, $8,4 \pm 2,4\%$ a 5 años, $10,9 \pm 2,9$ a 10 años y de $16,2 \pm 5,8$ a 15 años (Fig. 72.5).

COMPLICACIONES VASCULARES TARDÍAS

La isquemia aguda del injerto es poco frecuente pasado el periodo inmediato al trasplante, pero a largo plazo, los niños pueden desarrollar formas menos severas de isquemia, secundarias a estenosis u obstrucción de algunos de los vasos. Muchos permanecen asintomáticos durante lar-

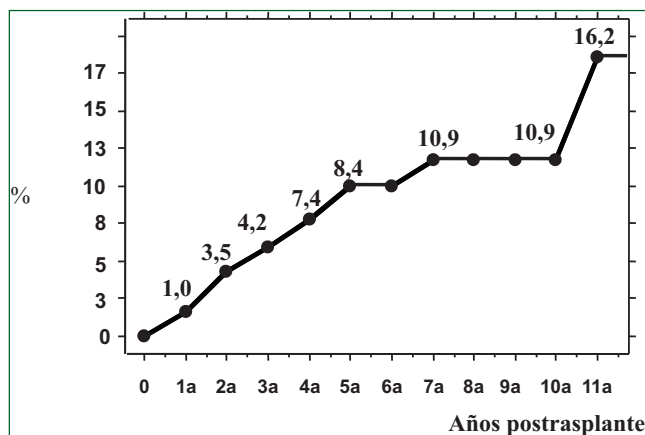


Fig. 72.5 — Riesgo acumulado de trastornos linfoproliferativos posttrasplante. La elevación brusca en el último año es poco valorable, y se debe a la presentación de un caso de TLP de un niño a los 10.5 años del trasplante.

go tiempo, con test de función hepática rigurosamente normales. El Doppler pulsado constituye en manos expertas, un procedimiento muy sensible y no invasivo de diagnóstico.

n:A pesar de su rareza, un niño desarrolló un episodio de isquemia aguda del injerto, a los 28 meses del trasplante, secundario a trombosis arterial tardía. Se trataba de un niño trasplantado por primera vez con un injerto lateral izquierdo de donante vivo relacionado, en el que la reconstrucción arterial se realizó abordando la aorta infrarenal con conducto de vena safena del mismo donante. Al mes y medio, el niño fue retrasplantado por rechazo refractario al tratamiento, recibiendo un segmento lateral izquierdo de donante cadáver. El conducto de safena estaba permeable, por lo que fue reutilizado en el retrasplante, ocurriendo la trombosis a dicho nivel, dos años y medio después del segundo trasplante. El uso de injertos de safena, técnica habitual en la época en que el niño recibió el primer injerto (1993) ha sido abandonado, precisamente por su riesgo elevado de trombosis arterial.

El drenaje venoso del hígado ha sido fuente de problemas a largo plazo en dos de nuestros enfermos; ambos fueron trasplantados con un injerto reducido, y preservación de la vena cava retrohepática (piggy back), y debutaron también ambos con ascitis, asociado en uno a derrame pleural refractario al tratamiento. En uno de los casos la complicación condujo a la pérdida del injerto y en otro la estenosis pudo ser dilatada con éxito.

Cinco niños han desarrollado estenosis/cavernomatosis portal sintomática. En uno la caverno-

matosis portal se asoció con rechazo crónico, secundario a retirada de inmunosupresión por TLP; no se considera de momento el retrasplante, ya que el paciente recidiva el TLP cada vez que se reinstaura la inmunosupresión. Ha sido sometido recientemente a un shunt esplenorenal distal (Warren), con mejoría de la hipertensión portal. Otros 3 enfermos han sido tratados con éxito mediante dilatación neumática, aunque los resultados a largo plazo no están aún suficientemente demostrados, al estar uno de ellos programado para una nueva dilatación por recidiva de los síntomas de hipertensión portal. El último enfermo, con un cavernoma portal con gran circulación colateral en el hilio imposible de dilatar, fue tratado mediante un shunt de Rex, técnica desarrollada gracias a los conocimientos adquiridos con la hepatectomía de un segmento lateral izquierdo para trasplante de donante vivo; se aborda la vena porta izquierda dentro del hígado, a través del proceso de Rex, y se conecta con la vena mesentérica superior, mediante un injerto autólogo de vena yugular del propio paciente o un injerto heterólogo de vena íliaca de donante cadáver. En nuestro enfermo, los síntomas de hipertensión portal regresaron inmediatamente tras la cirugía, y en las ultrasonografías de control se ha comprobado un hiperflujo hacia la vena porta derecha procedente de sangre esplácnica que llega al hígado a través de la porta izquierda.

COMPLICACIONES BILIARES TARDÍAS

En el niño coinciden con más frecuencia que en el adulto muchos factores predisponentes asociados a este tipo de complicaciones: mayor tiempo de exposición a los factores de riesgo (por su mayor esperanza de vida), uso de técnicas de reducción del injerto, restablecimiento del drenaje biliar mediante hepático-yeyunostomía, mayor riesgo de trombosis arterial, etc.

Ocho niños desarrollaron estenosis anastomóticas, estableciéndose el diagnóstico a los $61 \pm 39,2$ meses de media (rango 6 — 122 meses). En todos ellos la reconstrucción biliar fue mediante hepático-yeyunostomía. El diagnóstico fue confirmado en todos los casos mediante colangiografía percutánea, tras el hallazgo de dilatación de la vía biliar intrahepática por ultrasonografía. Las manifestaciones clínicas (colangitis) y bioquímicas precedieron en todos los casos durante muchos

meses a la aparición de signos positivos de estenosis. En cuatro casos se asoció a litiasis. Con excepción de un niño, fallecido por un linfoma (TLP), los restantes casos fueron tratados mediante dilatación percutánea. En los casos asociados a litiasis, los cálculos se reblandecieron con Metil terbutil eter, para ser posteriormente empujados hacia la luz intestinal.

Las estenosis no anastomóticas tienen una etiología y una evolución diferente a las anteriores. Se asocian a isquemia del injerto, bien por tiempos de isquemia fría prolongados (más de 12 horas), o por trombosis/estenosis tardías de la arteria hepática. Hemos tratado hasta el momento dos casos. Uno en un niño trasplantado con un segmento lateral izquierdo procedente de un hígado compartido (split), con daño de preservación del injerto asociado con patrón de estenosis arterial en el Doppler. Tras 3 sesiones de dilatación ineficaces, se le ha colocado un stent en conducto biliar del segmento II, y a pesar de que sigue presentando episodios de colangitis, son menos frecuentes y menos intensos que antes. El segundo caso es una estenosis arrosariada del segmento lateral izquierdo, asociada a trombosis selectiva de la arteria hepática izquierda que fue bien tolerada durante 4 años. El enfermo falleció por causas no relacionadas con el problema.

CALIDAD DE VIDA

Son muchos los niños que previamente al trasplante tienen retraso psicomotor ocasionado por la hepatopatía o por otra enfermedad crónica que padecen, así como por el deterioro físico que se produce en algunos de ellos mientras esperan el trasplante. Inmediatamente tras el TH, se produce en la mayoría un deterioro transitorio en las habilidades psicosociales, lenguaje, coordinación etc., pero a excepción de aquéllos que han sufrido complicaciones graves en el postrasplante inmediato, al año todos recuperan el retraso psicomotor, y son capaces de desarrollar actividades físicas e intelectuales normales para su edad. La recuperación se relaciona con la edad de comienzo de la hepatopatía y la edad al trasplante. Los niños que se trasplantan con un retraso psicomotor importante, no consiguen habitualmente adquirir un desarrollo normal; por el contrario, aquellos que se trasplantan precozmente por lo general

alcanzan un desarrollo normal entre el primer y cuarto año postrasplante.

CONCLUSIONES

El TH es actualmente el único tratamiento eficaz en la enfermedad hepática terminal, y permite ofrecer a los enfermos que la padecen, esperanzas de vida que actualmente superan el 80% a 5 años. Desde que en 1983 fue considerado en USA como un procedimiento terapéutico convencional, la evolución del TH es continua, y sigue un ritmo que, incluso en la época de cambios tecnológicos constantes que vivimos, es inusualmente acelerado si se compara con muchas otras disciplinas de la medicina. La estandarización y sucesivos refinamientos de las técnicas quirúrgica y anestésica, el advenimiento de la solución de la Universidad de Wisconsin como medio de preservación, el descubrimiento de nuevos agentes inmunosupresores así como la mayor disponibilidad de donantes que permiten las técnicas de reducción hepáticas son, entre otros muchos, hitos que han contribuido a que los resultados del trasplante hepático mejoren constantemente. Por otra parte, estos mismos avances han permitido además ampliar las indicaciones del trasplante, y que éste pueda ser realizado en enfermos cada vez más complejos, de tal forma que muchas de las que antes eran consideradas como contraindicaciones absolutas al trasplante hepático, ahora únicamente son situaciones de riesgo incrementado.

No obstante, el trasplante hepático continúa siendo un procedimiento peligroso, con una morbilidad y mortalidad asociadas que aún hoy en día es relativamente elevada. La experiencia con el trasplante hepático es inferior a 20 años, por lo que la evolución a largo plazo de los enfermos trasplantados, especialmente de los niños, es aún desconocida. La incidencia real y la influencia que determinadas complicaciones tardías pudieran tener sobre el pronóstico a largo plazo no están tampoco actualmente bien precisadas; problemas relacionados con la inmunosupresión pueden ser en el futuro una fuente importante de preocupación, siendo en el niño la nefrotoxicidad y los trastornos linfoproliferativos, problemas ambos asociados tanto a la Ciclosporina como al Tacrolimus postrasplante, los que pudieran ensombrecer el pronóstico a largo plazo.

De los resultados que acabamos de presentar se deduce que la tasa de complicaciones quirúrgicas precoces disminuye en nuestra serie, a medida que ganamos en experiencia, a la vez que las complicaciones tardías aumentan proporcionalmente al mayor tiempo de evolución de los enfermos. Este cambio cuantitativo y cualitativo observado en las complicaciones, no es algo que sea exclusivo del trasplante hepático, siendo una norma en cualquier disciplina de la Medicina que conforme mejoran los resultados inmediatos de cualquier procedimiento, se incrementa el tiempo de evolución de los enfermos y aparecen nuevas complicaciones como fuente de preocupación a largo plazo. Estas nuevas complicaciones nos han obligado a desprendernos de la euforia inicial desatada por el trasplante hepático, pero poseemos sin embargo ahora argumentos de mucho más peso que antes para afirmar que el balance global es más que satisfactorio. Las grandes series muestran una tendencia hacia la estabilización de la supervivencia a partir del segundo año, algo que se desprende también de los resultados de nuestra serie y que invita al optimismo. Solo un niño en nuestra serie falleció pasados 5 años del trasplante, y son ya 87 los que tenemos con estas

características, por lo que podemos suponer, que estos niños tienen grandes probabilidades de alcanzar supervivencias con el TH a muy largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Knowles D; Cesarman E; Chadburn A, Frizzera G, Chen J, Rosea EA, et al. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995; 85: 552-565.
2. López Santamaria M; Martínez L; Hierro L, Gámez M, Murcia J, Camarena C, et al. Late biliary complications in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 316-320.
3. López Santamaria M; Gamez M; Murcia J, Hierro L, Camarena C, de la Vega A, et al. Trasplante hepático pediátrico: los enfermos son ahora diferentes y los problemas también son distintos. *Cir Ped* 1999; 12: 75-79
4. Migliazza L; López Santamaria M; Murcia J, Gámez M, Clavijo J, Camarena C, et al. Long-term survival expectancy after liver transplantation in children. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 5-8.
5. Rodeck B; Melter M; Kardoff R, Hoyer PF, Ringe B, Burdelski M, et al. Liver transplantation in children with chronic end stage liver disease; factors influencing survival after transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1071-1076.
6. Sarna S; Sipila I; Vihervuori E, Koistinen R, Homberg C. Growth delay after liver transplantation in childhood: studies of underlying mechanisms. *Ped Res* 1995; 38: 366-372.
7. Sudan DL; Shaw BWJr; Langnas AN. Causes of late mortality in pediatric liver transplant recipients. *Ann Surg* 1998; 227: 289-295.