

Trasplante hepático pediátrico: Los enfermos son ahora diferentes y los problemas también son distintos*

M. López Santamaría¹, M. Gámez¹, J. Murcia¹, L. Hierro², C. Camarena², A. de la Vega², E. Frauca², P. Jara², T. Berrocal³, C. Prieto³, G. Garzón³, J. Tovar¹

Departamentos de ¹Cirugía Pediátrica, ²Hepatología y ³Radiología. Hospital Infantil «La Paz». Madrid.

RESUMEN: Objetivos: 1. Mostrar cómo en un programa consolidado de trasplante hepático pediátrico (THP) de 12 años de funcionamiento, sucesivas y continuas innovaciones han permitido mejorar los resultados a la vez que aplicar esta técnica a enfermos cada vez de mayor complejidad. 2. Mostrar cómo conforme mejoran los resultados inmediatos del trasplante y aumenta el tiempo de evolución de los enfermos, las complicaciones tardías han desplazado a las complicaciones precoces como fuente principal de preocupación.

Material y métodos. Se han comparado la supervivencia del injerto y la incidencia de complicaciones quirúrgicas precoces en los 100 primeros THP y en los 100 últimos (total 235 THP), así como la supervivencia de los enfermos en los 5 primeros años de funcionamiento del programa con los 5 últimos, analizando en cada caso la edad y peso del enfermo en el momento del trasplante, así como el tipo de injerto recibido (hígado entero, hígado reducido). Se analiza seguidamente la incidencia de complicaciones tardías en la serie global, mencionando especialmente la incidencia de trastornos linfoproliferativos postrasplante, complicaciones biliares y vasculares tardías.

Resultados. Son significativamente diferentes los 100 primeros trasplantes de los 100 últimos en cuanto a edad ($6,8 \pm 0,6$ vs $4,2 \pm 0,5$ años), número de niños menores de un año trasplantados (4 vs 28), peso ($22,4 \pm 1,2$ vs $16,9 \pm 1,7$ Kg), número de trasplantes en niños menores de 10 Kg (7 vs 43), utilización de técnicas de reducción (7 vs 49), tasa de trombosis de arteria hepática (12% vs 3%) y tasa de complicaciones biliares precoces (13% vs 4%). La supervivencia del injerto a los 5 años fue del 51% en los 100 primeros THP frente al 65% en los 100 últimos, y la supervivencia a 5 años del enfermo fue del 70,1% en los primeros 5 años vs 79,6% en los 5 últimos de funcionamiento del programa. Entre las complicaciones tardías aparecidas en la serie global destacan 13 casos de trastornos linfoproliferativos postrasplante (2 fallecidos), 6 estenosis tardías de la anastomosis biliar, 4 estenosis/trombosis portal, una trombosis arterial, un enfermo fallecido por sepsis fulminante y otro por colitis con abscesos hepáticos años después del trasplante.

Conclusiones: 1. Los resultados del THP mejoran, a pesar de haberse incrementado en los últimos años el grado de dificultad del trasplante (se trasplantan niños más pequeños, de menos peso, y se utilizan con más frecuencia las técnicas de reducción). 2. Las complicaciones tardías postrasplante afectan significativamente al pronóstico, estando su influencia aún por determinar.

PALABRAS CLAVE: Trasplante hepático pediátrico; Seguimiento a largo plazo.

Correspondencia: Dr. M. López Santamaría, Hospital Infantil «La Paz», Dpto. de Cirugía Pediátrica, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid.

*Financiado con fondos del FISSS, Expediente 96/0717.

PEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION: DIFFERENT PATIENTS AND DIFFERENT PROBLEMS

ABSTRACT: Aim: 1. To show how in a program of pediatric liver transplantation (PLT) with 12 years of experience, the continuous use of technical innovations has allowed to improve the results and to treat the most complex cases. 2. To point out that when the immediate results of the transplant improve and the evolution time get longer, the late complications become the main source of concern.

Material and methods. The graft survival and the incidence of early surgical complications was compared between the first 100 PLT and the last 100 PLT (Total 235 PLT). The patients survival was also compared between the first and the last 5 years. In every case it was analyzed the age and weight of the children at the time of the transplant and the type of graft (full or reduced liver). The incidence of late complications in the global serie was also analyzed, especially the post-transplant linfoproliferative disease (PTLD) and the late biliary and vascular complications.

Results. There are significant differences between the first 100 PLT and the last 100 PLT in relation with the age of the patients (6.8 ± 0.6 vs 4.2 ± 0.5 years), the number of children younger than 1 year (4 vs 28), weight (22.4 ± 1.2 vs 16.9 ± 1.7 kg), number of PLT in children under 10 kg (7 vs 43), use of reduction techniques (7 vs 49), rate of hepatic artery thrombosis (12% vs 3%), and rate of early biliary complications (13% vs 4%). The 5 years survival of the graft was 51% in the first 100 PLT vs 65% in the last 100 PLT, and the 5 years patients survival was 70.1% in the first 5 years of the program vs 79.6% in the last 5 years. Among the late complications in the global serie, 13 cases of PTLD (2 deaths) have especial relevance, 6 cases of late anastomotic biliary stricture, 4 cases of portal stenosis, 1 arterial thrombosis, 1 death due to a fulminant sepsis and another death because of a colitis with multiple hepatic abscess.

Conclusions: 1. The result of PLT improve, despite of the fact that in the last years the difficulty of the surgical procedures have increased (the patients are younger, with less weight and the reduction techniques are used more frequently). 2. The late complications have a significant influence in the prognosis, being that influence not completely established yet.

KEY WORDS: Pediatric liver transplantation; Long-term follow-up.

INTRODUCCIÓN

Desde que el trasplante hepático fue considerado en 1983

como un procedimiento terapéutico convencional⁽¹⁾, sucesivas innovaciones en el terreno de la inmunosupresión⁽²⁾, preservación de órganos⁽³⁾, técnicas quirúrgicas⁽⁴⁾ y tratamiento perioperatorio de los enfermos⁽⁵⁾, han producido una mejoría progresiva de los resultados, con supervivencias de los enfermos a los 5 años de alrededor del 80%⁽⁶⁾, a la vez que han permitido también ampliar las indicaciones, y que el trasplante pueda ser realizado en enfermos cada vez de mayor riesgo⁽⁷⁾. Analizar este efecto dual por el que los resultados mejoran a la vez que los enfermos que se trasplantan son cada vez más complejos, es el objetivo que nos hemos planteado con este trabajo, en el que comparamos también las complicaciones actuales del trasplante con las que se presentaban inicialmente, con el propósito de comprobar si nuestra mayor experiencia y el mayor tiempo de evolución de los enfermos produce diferencias cuantitativas, en cuanto a frecuencia de aparición de complicaciones, y cualitativas en cuanto al tipo de las mismas. Doce años de experiencia con el trasplante hepático pediátrico nos han permitido abordar este tipo de análisis y ofrecer así una visión más real de cual puede ser el pronóstico a largo plazo del niño sometido a trasplante hepático.

MATERIAL Y MÉTODOS

De un total de 235 trasplantes hepáticos pediátricos (THP) realizados en 184 niños entre 1986 y 1997 se ha comparado la supervivencia del injerto y tasa de complicaciones quirúrgicas precoces (complicaciones biliares precoces y trombosis de la arteria hepática) en los 100 primeros y en los 100 últimos THP, así como la supervivencia de los enfermos los 5 primeros y 5 últimos años de funcionamiento del programa, analizando en cada caso la edad, peso del enfermo, así como tipo de injerto utilizado (entero o reducido). Se han estratificado igualmente los 100 primeros y los 100 últimos THP de acuerdo al grado de urgencia en dos grupos; en uno se han incluido los estadios UNOS 1 y 2, y en el otro los estadios UNOS 3 y 4, de acuerdo al sistema americano de clasificación de receptores de trasplante hepático (UNOS 1: el enfermo espera el trasplante en su domicilio y desarrolla una actividad normal para su edad; UNOS 2: espera el trasplante en su domicilio pero requiere de ingresos hospitalarios y tratamiento médico continuo; UNOS 3: el enfermo espera el trasplante ingresado en el hospital y su estado impide el alta hospitalaria; UNOS 4: paciente en la UVI). Se consideraron como casos con trombosis de la arteria hepática (TAH) los confirmados mediante arteriografía o durante alguna reintervención quirúrgica, incluidos retrasplantes, así como aquéllos en los que constó en informes de necropsias de pacientes fallecidos. Las complicaciones biliares precoces se definieron como aquéllas que precisaron de maniobras quirúrgicas para su solución antes del alta hospitalaria del enfermo trasplantado, a excepción de las derivadas de TAH. En la se-

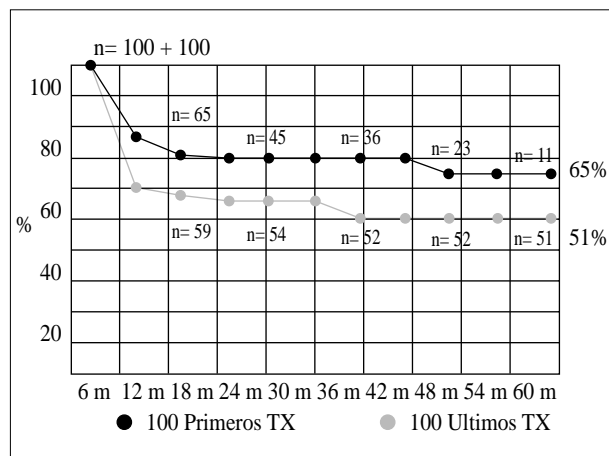


Figura 1. Supervivencia actuarial del injerto en los 100 últimos trasplantes (negro) y 100 primeros (gris).

rie global se han analizado igualmente los casos de pérdida tardía del injerto, así como la incidencia de trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPPT) y de complicaciones vasculares y biliares tardías, definidas como tales las aparecidas después del alta hospitalaria del enfermo tras el trasplante, o pasados al menos seis meses del mismo. Se consideraron como complicaciones vasculares o biliares tardías los casos sintomáticos y/o con repercusión analítica o bioquímica, que fueron confirmados mediante exploraciones complementarias (ECO Doppler, TAC, RNM, gammagrafía hepática, colangiografía percutánea o arteriografía).

Las variables discretas se han expresado en porcentajes y se han comparado las distintas proporciones mediante el test de Chi-cuadrado; las variables continuas se expresan por su media \pm error estándar de la media, comparándose medias diferentes mediante el test de Student. Para el cálculo de supervivencias se ha utilizado el método actuarial, comparando las correspondientes a cada una de las series mediante el test de log-rank. El nivel de significación se ha establecido en menos de un 5%.

RESULTADOS

La supervivencia del injerto a 5 años fue del 51% en los 100 primeros THP y del 65% en los 100 últimos (Fig. 1), mientras que la supervivencia a 5 años de los enfermos fue del 70,1% en los primeros 5 años de funcionamiento del programa frente al 79,6% de los 5 últimos (Fig. 2). Comparados los 100 primeros THP frente a los 100 últimos, son significativamente diferentes ($p < 0,05$) en cuanto a número de trasplantes realizados en estadios UNOS 3 y 4 (los más urgentes): 23 en los 100 primeros THP vs 47 en los 100 últimos; edad ($6,8 \pm 0,6$ vs $4,2 \pm 0,5$ años), número de niños menores de un año trasplantados (4 vs 28), (Figs. 3 y 4), peso (22,4

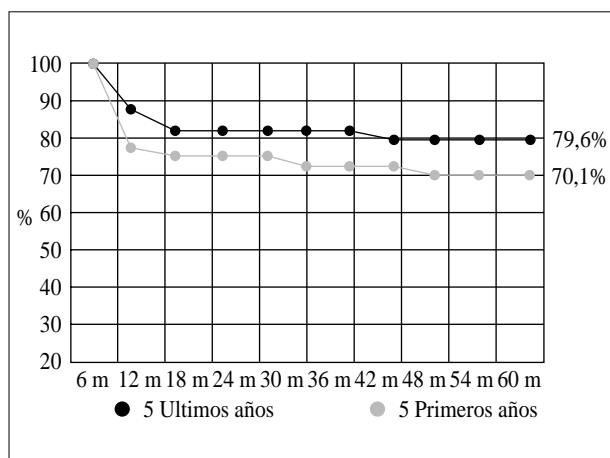


Figura 2. Supervivencia actuarial de los enfermos los 5 primeros años de funcionamiento del programa y los 5 últimos años.

$\pm 1,2$ vs $16,9 \pm 1,7$ Kg), número de trasplantes en niños menores de 10 Kg (7 vs 43), utilización de técnicas de reducción (7 vs 49), tasa de trombosis de arteria hepática (12% vs 3%) y tasa de complicaciones biliares precoces (13% vs 4%). Entre las complicaciones tardías aparecidas en la serie global (235 THP en 184 niños) destacan dos muertes por problemas infecciosos (sepsis fulminante 31 meses postrasplante en un caso y colitis con abscesos hepáticos 4 años después del trasplante en otro), un caso de trombosis arterial tardía (21 meses postrasplante) en un conducto de safena de donante (trasplante de donante vivo relacionado), que debutó con disfunción hepática severa, de evolución fulminante, y que pudo ser repermeabilizado mediante inyección intraarterial de uroquinasa y angioplastia intraluminal; cuatro casos sintomáticos de estenosis/trombosis portal, de los que sólo uno ha podido ser tratado mediante dilatación neumática. Los problemas biliares tardíos presentados han sido 6 casos de estenosis anastomóticas de la vía biliar, tratados todos con éxito mediante dilatación percutánea; en dos casos se asoció a litiasis, procediéndose en ambos primero a disolver los cálculos con metilterbutil-éter y luego empujarlos con un balón hasta lograr su expulsión a yeyuno; todas las estenosis anastomóticas tardías lo han sido en hepático yeyunostomías, que es la reconstrucción biliar habitual en el THP; otras complicaciones biliares tardías observadas han sido un caso de estenosis no anastomótica, tratada inicialmente con sesiones de dilatación y posteriormente con la colocación de un stent, y 6 casos de colangitis no complicada en ausencia de dilatación ecográfica de la vía biliar; todos fueron tratados médicamente, y hasta el momento ninguno ha recidivado o ha presentado posteriormente algún tipo de complicación estructural (litiasis, estenosis); la colangitis pudo ser relacionada con biopsia hepática percutánea en un caso, siendo en los otros 5 su causa desconocida. Hasta el momento se han presentado además 13 casos de trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPPT), 4 de ellos con malignización, de los cuales, dos han

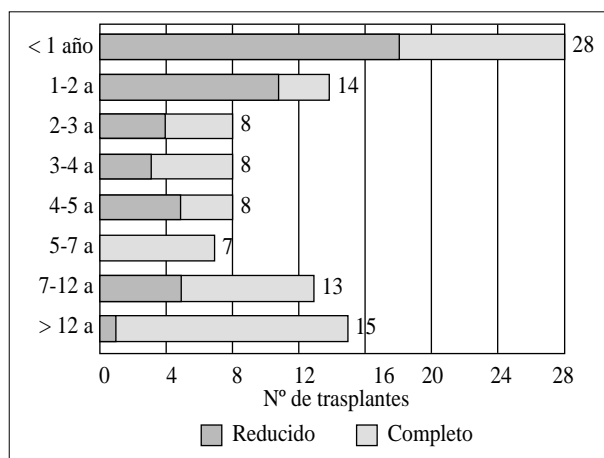


Figura 3. Estratificación por grupos de edad de los 100 primeros trasplantes. En rayado se muestran los casos en que se utilizaron técnicas de reducción (7 en total). El grupo más numeroso de edad es el de niños entre 7 y 12 años de edad. Sólo 4 trasplantes fueron en niños menores de un año.

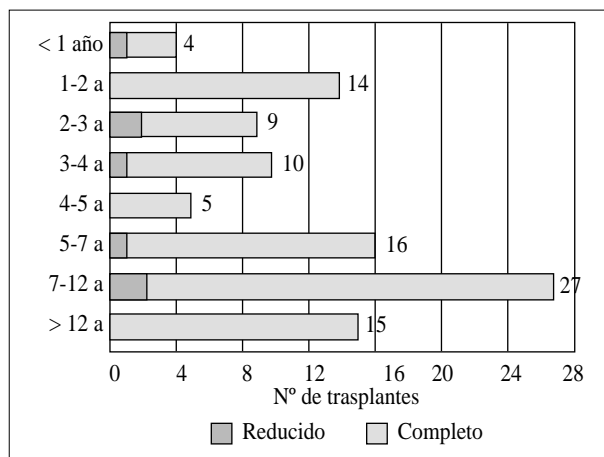


Figura 4. Estratificación por grupos de edad de los 100 últimos trasplantes. En rayado se muestran los casos en que se utilizaron técnicas de reducción (n = 49). El grupo más numeroso de edad es el de niños menores de un año con 28 casos.

fallecido, uno sigue en tratamiento quimioterápico, y el otro está en remisión, con un tiempo de evolución de 4 años, tras haber sufrido un linfoma tipo Burkitt. Este enfermo no toma ningún medicamento inmunosupresor desde entonces, a excepción de corticoides a bajas dosis, y nunca ha desarrollado signos clínicos, biológicos o histológicos de rechazo. Utilizando el análisis actuarial, el riesgo acumulado de sufrir un TLPPT es de 11,2% a 12 años en nuestra serie (Fig. 5).

DISCUSIÓN

Aunque el primer trasplante hepático con éxito fue reali-

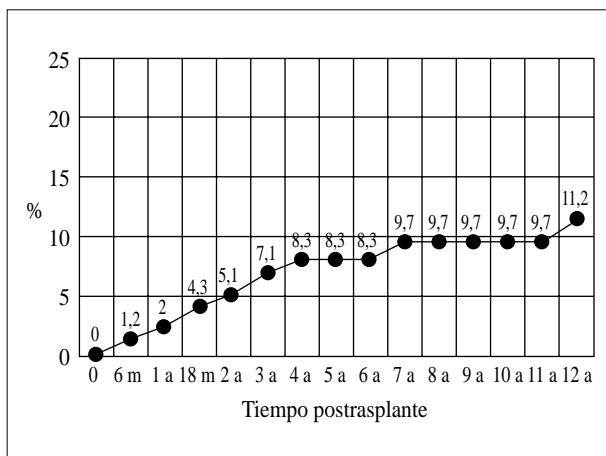


Figura 5. Riesgo acumulado de trastornos linfoproliferativos posttrasplante en la serie global de 235 trasplantes hepáticos pediátricos.

zado en 1967⁽⁶⁾, en un niño con un carcinoma hepatocelular, se hubo de esperar hasta principios de la década de los 80, con el advenimiento de la ciclosporina como agente inmunosupresor⁽⁸⁾, para que el trasplante hepático fuese considerado como un procedimiento terapéutico convencional. Desde entonces, y en este corto período de tiempo, la evolución del trasplante hepático es continua, y sigue un ritmo que, incluso en estas épocas de cambios tecnológicos constantes que vivimos, es inusitadamente 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⁽³⁾, el descubrimiento de nuevos agentes inmunosupresores⁽²⁾, así como la mayor disponibilidad de donantes que permiten las técnicas de reducción hepáticas⁽⁹⁾ 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. Paradójicamente, surge una segunda componente, consecuencia directa también de los mismos avances, que puede afectar negativamente a los resultados, pero que es preciso considerar, para una correcta valoración de los mismos, especialmente si se trata de niños. Son matices que hacen referencia a riesgo del trasplante, grado de dificultad del mismo, etc., que no se pueden reflejar en las curvas de supervivencia, pero que son tan importantes como aquéllas para interpretar los resultados adecuadamente.

Este efecto dual, consecuencia de los avances, por el que los resultados mejoran a la vez que los enfermos que se trasplantan son progresivamente más complejos, se refleja cla-

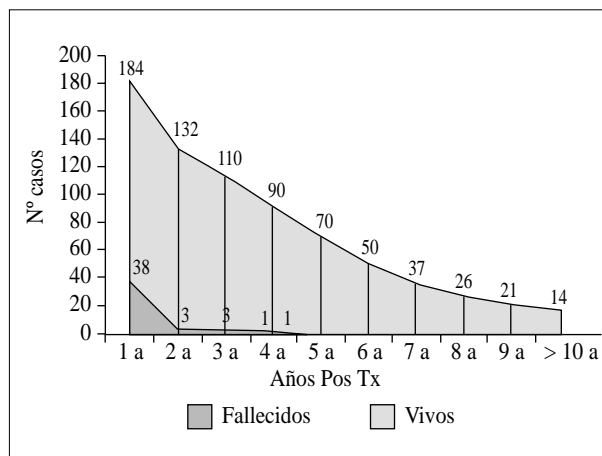


Figura 6. Supervivencia al trasplante. Las muertes (en negro) se han producido todas antes de los 5 años posteriores al trasplante; 70 niños sobreviven más de 5 años al trasplante.

ramente en los resultados que presentamos. El incremento en 14 y 9 puntos porcentuales obtenidos en las supervivencias a 5 años de los injertos y de los enfermos respectivamente tiene que ser analizado haciendo las siguientes consideraciones:

- En primer lugar, que los niños que se trasplantan ahora son mucho más pequeños que antes, de tal forma que mientras que en los 100 primeros trasplantes, el grupo más frecuente era el comprendido entre 5 y 12 años, ahora lo es el de menores de un año (28% de los casos), grupo en el que el trasplante tiene un grado de dificultad superior al que corresponde al niño mayor.
- En segundo lugar, que se utilizan con mayor frecuencia las técnicas de reducción, que actualmente suponen prácticamente la mitad de nuestra actividad, con un 49% de los casos, incluidos trasplante dividido (split) y de donante vivo relacionado.
- Por último, que el riesgo del trasplante, valorado por el grado de urgencia es superior.

Todos estos factores pudieran afectar negativamente el pronóstico, de donde se deduce que los resultados en nuestra serie han mejorado con el tiempo, mucho más de lo que pudiera deducirse analizando exclusivamente las curvas de supervivencia.

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. Nuestro programa de trasplante hepático pediátrico lleva funcionando ininterrumpidamente desde hace más de 12 años, lo que nos proporciona perspectiva suficiente para mostrar una visión todo lo completa que hoy día se puede dar del trasplante hepático pediátrico, y apuntar cuál puede ser el pronóstico de los niños trasplantados a largo plazo⁽¹⁰⁾. Con este propósito hemos analizado en el trabajo algunas de las complicaciones precoces y tardías del trasplante. De nuestros resultados se deduce que la tasa de complicaciones quirúrgicas

precoces disminuye, 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 a partir del segundo año⁽¹¹⁾, algo que se desprende también de los resultados de nuestra serie y que invita al optimismo. Ningún niño en nuestra serie ha fallecido pasados 5 años del trasplante, y son ya 70 los que tenemos con estas características (Fig. 6), por lo que podemos suponer que estos niños tienen grandes probabilidades de alcanzar supervivencias a muy largo plazo. Vistos los buenos resultados obtenidos por nosotros y por otros en el tratamiento de las complicaciones tardías postrasplante, especialmente las de tipo biliar⁽¹²⁾, son únicamente los trastornos linfoproliferativos postrasplante, lesiones que se sitúan en el límite entre infección y tumor y en cuya base está una infección por virus de Epstein-Barr⁽¹³⁾, los únicos que pudieran ensombrecer el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. NHI Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation. June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984;**4**:1075-1095.
2. Todo S, Fung JJ, Starzl TE y cols. Liver, Kidney, and Thoracic Organ Transplantation Under FK 506. *Ann Surg* 1990;**212**:295-307.
3. Kalayoglu M, Sollinger HW, Startta RJ y cols. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet* 1988;**1**:617-619.
4. Esquivel CO, Nakazato P, Cox K, Concepción W, Bersquit W, Russell TR. The impact of liver reduction in pediatric liver transplantation. *Arch Surg* 1991;**126**:1278-1286.
5. Shaw BW, Wood RP, Stratta RJ, Pillen TJ, N LA. Stratifying the causes of death in liver transplant recipients. An approach to improving survival. *Arch Surg* 1989;**24**:895-900.
6. Busuttil RW, Seu P, Millis M y cols. Liver transplantation in children. *Ann Surg* 1991;**123**:48-57.
7. Busuttil RW, Shaked A, Millis JM y cols. One thousand liver transplants. The lessons learned. *Ann Surg* 1994;**219**:490-499.
8. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter K y cols. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *N Engl J Med* 1981;**305**:266-269.
9. López Santamaría M, Vázquez Estévez J, Gámez Arance J y cols. Impact of liver reduction techniques on waiting list mortality in pediatric patients. *Transplant Proc* 1995;**27**:2017.
10. Andrews W, Sommerauer J, Roden J, Andersen J, Conlin C, Moore P. Ten years of pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1996;**31**:619-624.
11. Sokal EM, Reding R, De Ville de Goyet J, Otte JB. Devenir au long cours des enfants transplantés hépatiques. *Arch Pédiatr* 1996;**3** (Suppl 1):132s-134s.
12. Zemel G, Zajko AB, Skolnick ML, Bron KM, Campbell WL. The role of sonography and transhepatic cholangiography in the diagnosis of biliary complications after liver transplantation. *AJR* 1988;**151**:943-946.
13. Malatack JJ, Gartner JC, Urbach AH, Zitelli BJ. Orthotopic liver transplantation, Epstein-Barr virus, cyclosporine, and lymphoproliferative disease: A growing concern. *J Pediatr* 1991;**118**:667-675.