

Perforación intestinal tras trasplante hepático pediátrico: factores de riesgo y manejo

P. Barila¹, J.A. Molino¹, E. Hidalgo², J. Quintero³, J. Juampérez³, M. Mercadal-Hally³, J. Ortega⁴, I. Bilbao², R. Charco²

¹Servicio de Cirugía y Urología Pediátrica; ²Servicio de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática y Unidad de Trasplantes; ³Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico; ⁴Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Vall d'Hebron Hospital Campus. Barcelona.

RESUMEN

Introducción. La perforación intestinal (PI) tras trasplante hepático pediátrico (THP) es una complicación poco frecuente, pero con una elevada mortalidad. El objetivo de este estudio es identificar los factores de riesgo y el manejo de esta complicación.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de la PI tras THP entre enero de 2014 y octubre de 2020.

Resultados. Se hallaron 4 perforaciones intestinales en 102 THP (3,9%). Presentaron esta complicación 3 pacientes con atresia biliar (AB) y un neonato con hemocromatosis (HC). El peso medio de los pacientes con PI era de $6,3 \pm 2,5$ kg (3.1-9) y de $19,9 \pm 15,4$ kg en el caso del resto ($p < 0,05$). Todos los pacientes con PI y AB habían sido sometidos previamente a laparotomía. Se implantaron 2 hígados de donantes vivos y 2 hígados laterales reducidos izquierdos. El diagnóstico de perforación intestinal se efectuó en el día $11 \pm 3,3$ (8-15 días), sospechándose con signos clínicos y biológicos de perforación, y confirmándose mediante escáner en los pacientes con AB y mediante visualización directa a través de la malla para el cierre temporal en el paciente con hemocromatosis. Se llevó a cabo laparotomía de urgencia. Se identificaron 3 perforaciones de colon, todas ellas en pacientes con AB y reparadas con sutura directa. El paciente con HC presentaba múltiples perforaciones secundarias a enterocolitis necrotizante que precisaron ileostomía, falleciendo finalmente como consecuencia de un fallo multiorgánico.

Conclusión. La perforación intestinal tras THP es una complicación poco frecuente. La edad, el peso, las laparotomías previas y la AB podrían ser factores de riesgo de PI en el THP. Para reducir la mortalidad, es conveniente practicar una laparotomía de urgencia tras el diagnóstico. Una PI aislada con un adecuado tratamiento puede no influir en los resultados a largo plazo tras un trasplante hepático pediátrico.

PALABRAS CLAVE: Perforación intestinal; Trasplante hepático; Trasplante hepático pediátrico.

INTESTINAL PERFORATION AFTER PEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION: RISK FACTORS AND MANAGEMENT

ABSTRACT

Background. Intestinal perforation (IP) after pediatric liver transplant (PLT) is an uncommon complication with high mortality reported. The aim of this study is to identify the risk factors and management of this complication.

Material and methods. Retrospective study of IP after PLT from January 2014 to October 2020.

Results. Four intestinal perforations were identified in 102 PLT (3,9%). Three patients with BA and one neonate with hemochromatosis (HC) presented this complication. The mean weight of patients with IP was 6.3 ± 2.5 kg (3.1-9) and 19.9 ± 15.4 kg for the rest ($p < 0,05$). All IP with BA had a previous laparotomy. Two living donors and two left lateral reduced liver were implanted. The diagnosis of intestinal perforation was done on day 11 ± 3.3 (8-15 days). Diagnosis was suspected with clinical and biological signs of perforation, CT scan confirmed the diagnosis in patients with BA and by direct visualization through the mesh for temporary closure in the patient with hemochromatosis. Urgent laparotomy was performed. We identified three colonic perforations, all of them in BA patients and all repaired with direct suture. The patient with HC presented multiple perforations secondary to necrotizing enterocolitis requiring an ileostomy and finally died due to multiorgan failure.

Conclusion. Intestinal perforation after PLT is an infrequent complication. Age, weight, previous laparotomy and BA could be risk factors for IP in PLT. Urgent laparotomy after diagnosis should be performed in order to reduce mortality. Isolated IP with adequate treatment might not affect long term outcomes after pediatric liver transplantation.

KEY WORDS: Intestinal perforation; Liver transplantation; Pediatric liver transplant.

DOI: 10.54847/cp.2023.02.05

Correspondencia: Dr. José Andrés Molino. Servicio de Cirugía y Urología Pediátrica. Vall d'Hebron Hospital Campus. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

E-mail: joseandres.molino@vallhebron.cat

Recibido: Enero 2023

Aceptado: Marzo 2023

Tabla I. Datos demográficos y clínicos de los pacientes con perforación

Paciente	Edad	Sexo	Peso (kg)	EP	LP	FDPI	LPI
1	6 meses	Femenino	5,8	AB	Sí	10	CT
2	12 meses	Femenino	9	AB	Sí	8	CT
3	15 días	Masculino	3,1	HC	No	14	Yeyunal + Roux-Y
4	8 meses	Masculino	7,2	AB	Sí	15	TC

EP: enfermedad primaria; AB: atresia biliar; HC: hemocromatosis; LP: laparotomía previa; FDPI: fecha de diagnóstico de la perforación intestinal; LPI: localización de la perforación intestinal; CT: colon transversal.

trombosis de la vena portal, tratamiento con altas dosis de esteroides, abdomen abierto e infección por citomegalovirus (CMV)⁽¹⁾. El pronóstico en el postoperatorio inmediato de un trasplante hepático puede verse empeorado por la presencia de perforación gastrointestinal, vascular y biliar. La PI tiene una prevalencia del 1-2% en adultos y de entre el 6,4% y el 20% en la población pediátrica, con una mortalidad de entre el 30% y el 50%^(2,3).

El objetivo de este estudio es describir la incidencia de la PI en lactantes tras trasplante hepático pediátrico (THP) en nuestro servicio, además de analizar los factores de riesgo asociados y su manejo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron todos los THP (receptores menores de 16 años) practicados en nuestro centro entre enero de 2014 y octubre de 2020. Se diagnosticó de PI a 4 pacientes (3,9%) de los 102 THP realizados.

Los pacientes se dividieron en dos grupos según su perforación intestinal tras el THP. Se analizaron y compararon entre grupos los siguientes parámetros: edad, sexo, enfermedad hepática subyacente, cirugía previa, tipo de implante hepático, tiempo de isquemia caliente como orientación sobre el tiempo de clampaje portal, intervalo entre el THP y el diagnóstico de PI, lugar de la perforación, tipo de cirugía y mortalidad.

Se empleó el programa Stata 13.1 (StataCorp, College Station, TX, EE.UU.). Las variables continuas se expresaron en forma de media (desviación típica), mientras que las categóricas se mostraron como cifra y porcentaje. Se utilizó la prueba t de Student para los datos continuos con distribución normal, y la prueba U de Mann-Whitney para las variables sin distribución normal. Para las variables categóricas, se recurrió a la prueba chi-cuadrado de Pearson o al test exacto de Fisher. No se llevó a cabo análisis multivariante debido al tamaño muestral. Se consideraron estadísticamente significativos valores $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se llevaron a cabo un total de 102 THP, 63 (61,9%) en niñas y 49 (48,1%) en niños. La edad y el peso medios en el

momento del trasplante eran de 59 meses (0,5-201 meses) y de $19,3 \pm 15,4$ kg (3,1-73 kg) respectivamente. Las enfermedades colestáticas (44,1%) y los trastornos metabólicos (33,3%) fueron las principales indicaciones para el THP. La AB fue la patología subyacente más común, estando presente en 27 pacientes (26,5%), seguida por la acidemia propiónica, detectada en 10 pacientes (9,8%).

Cuatro pacientes (3,9%) fueron diagnosticados de perforación intestinal tras el THP (Tabla I), tres con AB y uno con hemocromatosis (HC) neonatal. Ninguno de los pacientes con PI tenía más de 12 meses ($6 \pm 4,5$ [1-11]) en el momento de la realización del trasplante hepático. El peso medio de los pacientes trasplantados con PI era de $6,3 \pm 2,5$ kg frente a $19,9 \pm 15,4$ kg ($p < 0,05$). Todos los pacientes con PI y AB habían sido sometidos a laparotomía previa (portoenterostomía). En cuanto al tipo de implante, dos de ellos procedían de donantes vivos y dos eran hígados laterales reducidos izquierdos ($p > 0,05$). El diagnóstico se obtuvo el día $11 \pm 3,3$ (8-15 días). Los pacientes con AB presentaban distensión abdominal moderada, signos de infección con parámetros inflamatorios en los análisis de laboratorio, y escáner con signos de perforación. El paciente con hemocromatosis neonatal era el único que presentaba cierre abdominal temporal con malla transparente⁽⁴⁾; en su caso, el diagnóstico se efectuó mediante visión directa de las perforaciones. A pesar de que todos los pacientes tenían un drenaje abdominal que recogía la zona de la anastomosis bilioentérica y posterior a la superficie de corte del hígado, en ninguno de los casos resultó útil para el diagnóstico de perforación intestinal.

Se practicó laparotomía de urgencia en todos los pacientes. Las perforaciones intestinales en los pacientes con AB se encontraban en el colon transversal, todas ellas puntiformes, ubicadas en el borde antimesentérico, y afectando a menos de una cuarta parte de la circunferencia intestinal. Tras revitalizar los bordes, se realizó sutura primaria en todos los casos, evitando ostomías.

Tras ello no se registraron episodios de re-perforación ni complicaciones. Un paciente sufrió infección activa por CMV en el momento de la perforación. La tabla II ofrece un resumen de los factores de riesgo asociados a la PI.

Un paciente experimentó un episodio de colangitis, sin que ninguno sufriera rechazo del implante en el seguimiento a corto plazo. El paciente con HC presentaba múltiples perfora-

Tabla II. Factores de riesgo

	PI (N°4)	No PI (N°98)	p
Sexo (masculino/femenino)	2/2	61/38	NS
Edad (meses)	6 ± 4,5	64,7 ± 57,9	< 0,05
Peso (kg)	6,3 ± 2,5	19,9 ± 15,4	< 0,05
AB	3 (75%)	24 (24,5%)	< 0,05
Laparotomía	3 (75%)	26 (26,5%)	< 0,05
Isquemia caliente (min)	38 ± 9	37 ± 11	NS
Colangitis	1 (25%)	17 (17,3%)	NS
Infección por CMV	1 (25%)	13 (13,3%)	NS
Rechazo del implante	0	7 (7,1%)	NS

PI: perforación intestinal; CMV: citomegalovirus.

ciones secundarias a enterocolitis necrotizante que precisaron resección e ileostomía. Asimismo, sufrió una trombosis portal y acabando falleciendo a los 24 días del trasplante (46 días de vida) como consecuencia de un fallo multiorgánico.

COMENTARIOS

La perforación gastrointestinal presenta una incidencia del 6,4%-20%, con una mortalidad nada menos que del 30-50%, y del 30-78% tras un episodio de reperfusión^(1,3). Los resultados de este estudio sugieren que el pronóstico de la PI no tiene por qué ser peor si se detecta rápido y se trata de forma adecuada, puesto que el tipo de perforación y el resultado del

paciente con enterocolitis puede considerarse una entidad distinta. La tabla III recoge un resumen de estudios previos sobre perforación intestinal tras THP^(1,2,5,6). La aparición de sepsis se debe al diagnóstico tardío, constituyendo la principal causa de mortalidad. La inespecificidad de las manifestaciones clínicas dificulta el diagnóstico y, por ende, su posterior tratamiento. Los pacientes con PI suelen presentar distensión abdominal leve y marcadores séricos elevados. El escáner abdominal se destacó como la herramienta de mayor utilidad a la hora de revelar la presencia de neumoperitoneo, confirmando las sospechas en el postoperatorio del trasplante hepático. Las características del drenaje abdominal pueden ayudar al diagnóstico⁽⁷⁾. En ninguno de nuestros pacientes el drenaje contenía productos patológicos, quizá por el hecho de dejar solamente uno en la zona posterior. No tenemos pensado modificar este enfoque, en primer lugar por lo infrecuente de esta complicación, y en segundo, por el hecho de que, en la mayoría de los pacientes, retiramos los drenajes antes del día en que, de media, se diagnostica la perforación. En un paciente, el diagnóstico se llevó a cabo mediante visión directa a través de la malla.

Sanada *et al.* describen una mediana en el diagnóstico de 10,8 días, con una incidencia de la PI del 2,5% en 148 pacientes⁽⁵⁾. En las series publicadas, el diagnóstico de perforación intestinal se realiza en torno al décimo día tras el trasplante, por lo que nuestros resultados no difieren de los obtenidos en el resto de estudios.

Dado que la incidencia de la PI es 10 veces mayor en pacientes pediátricos sometidos a trasplante que en sus homólogos adultos, es fácil inferir que el menor peso y edad son factores de riesgo⁽⁸⁾. En el caso de Aslan *et al.*, la edad media de los pacientes con PI era considerablemente inferior

Tabla III. Estudios sobre perforación intestinal tras trasplante hepático pediátrico

Estudio	Muestra	IP (%)	FD	LP	Tratamiento	FR	Mortalidad
Sanada <i>et al.</i> 2011	148	2,5	11	Íleon: 4 Y-Roux: 1	CS: 4 Ostomía: 1	Duración prolongada de la cirugía de trasplante	50%
Yanagi <i>et al.</i> 2016	69	15,9	9	Yeyuno: 2 Y-Roux: 2 Íleon: 5 Colon transversal: 2 Otro: 2	CS: 10 Ostomía: 3	Tiempo operatorio prolongado	0%
Barut <i>et al.</i> 2019	370	10	9-12	Yeyuno: 7 Íleon: 17 Colon transversal: 4 Otro: 7	CS: 20 Ostomía: 17	Lugar de la perforación	40,5%
Aslan <i>et al.</i> 2020	131	19	8	Yeyuno: 10 Íleon: 5 Otro: 4	CS: 19	Joven, infrapeso, operado con anterioridad, malla	31,57%
Barila <i>et al.</i> 2023	102	3,6	11	Colon transversal: 3 Miembro Y: 1	CS: 3 Ostomía: 1	Joven, infrapeso, operado con anterioridad, AB	25%

FD: fecha de diagnóstico; IP: incidencia de la perforación; AB: atresia biliar; LP: lugar de la perforación; FR: factor de riesgo de PI; CS: cierre simple.

que la de los pacientes sin PI ($p < 0,05$): $12,57 \pm 10,77$ meses frente a $56,78 \pm 64,33$ meses⁽¹⁾, resultados similares a los de nuestro estudio. Sin embargo, Yanaki *et al.* presentan una cohorte de 70 pacientes con 13 PI y una incidencia mayor en adolescentes que en niños pequeños, concluyendo que la razón principal probablemente residía en el hecho de que la hepatectomía fuera más larga, así como en la elevada asociación de laparotomías previas en adolescentes⁽⁶⁾.

La etiología de la PI tras un trasplante de hígado sigue sin estar clara y se considera multifactorial. Se ha sugerido que podría desarrollarse especialmente cuando la enfermedad primaria es la AB. Y es que además de ser la indicación de trasplante más común en niños, la AB es una causa significativa de adherencias intraabdominales secundarias al procedimiento de Kasai, así como de colangitis recidivantes que producen reacciones inflamatorias, aumentando con ello la gravedad de la adherencia. Una adhesiolisis extensa y el empleo de la disección térmica con electrocoagulación pueden provocar lesiones serosas que no se diagnostican durante el trasplante. El hecho de que, en nuestra serie, las perforaciones intestinales se ubicaran en el colon transversal podría tener que ver con este factor, aunque en ese caso se habrían diagnosticado en una fecha más cercana al trasplante. Asimismo, la AB se asocia con hipoplasia y riesgo de trombosis de la vena portal, que también han sido descritos como factores de riesgo de la perforación intestinal.

El CMV también se ha propuesto como factor causante de perforación gastrointestinal tras trasplante hepático, generando infección intestinal con posterior ulceración y perforación⁽⁹⁾.

Algunos autores sostienen que una duración elevada (> 65 min) del proceso de clampaje portal interfiere con la circulación esplénica y constituye un factor de riesgo asociado a la PI⁽¹⁰⁾. En nuestro estudio, no se observaron diferencias significativas entre el tiempo de isquemia caliente de los pacientes con y sin PI. No obstante, el paciente con perforación múltiple presentaba una trombosis portal, probablemente de origen multifactorial.

La PI puede manifestarse en cualquier lugar del aparato gastrointestinal, pero lo hace con más frecuencia en el íleon (40-50%), en el yeyuno (15-20%) y en el colon (10-15%). Sin embargo, la ubicación más común en nuestra cohorte fue el colon transversal. El lugar de la perforación podría influir significativamente en la supervivencia global de los pacientes. Aslan *et al.* presentaron una incidencia de la PI del 14,5%, con un 44% de ellas ubicadas en más de un lugar. Sin embargo, este hecho no se ha relacionado con un peor pronóstico en comparación con las PI únicas⁽¹⁾.

Se ha sugerido que los pacientes con estomas presentan una supervivencia considerablemente mayor que aquellos con sutura primaria. Tras practicarse ostomía en el 46% de los pacientes y analizar la supervivencia de aquellos con PI, se llegó a la conclusión de que los pacientes con estomas tenían una supervivencia global significativamente mayor que los pacientes sin estomas, aunque sin significación estadística. En nuestro estudio, se llevó a cabo anastomosis primaria en el 75% de los pacientes, sin que ninguno de ellos precisara

de una nueva laparotomía como consecuencia de un segundo episodio de perforación. Así pues, en la población pediátrica, y siempre y cuando el intestino lo permita, nosotros somos partidarios de llevar a cabo una anastomosis primaria, evitando así una segunda cirugía en un paciente que ya presenta una delicada situación basal, y reduciendo el riesgo de sepsis y contaminación del catéter. Se sabe que la mortalidad aumenta con la reperfusión, cuya incidencia se sitúa en el 31-53%⁽¹¹⁾. En un estudio llevado a cabo por Barut *et al.*, la reperfusión tuvo una incidencia del 24%, con una mortalidad del 75%. De hecho, el análisis multivariante de los factores de riesgo de mortalidad independientes para los pacientes sometidos a THP mostró que solamente lo era la reperfusión⁽²⁾.

Yanagi *et al.* describen ausencia de mortalidad cuando la laparotomía de urgencia se indica de forma temprana una vez establecida la sospecha diagnóstica⁽⁶⁾. Nuestra experiencia apoya que la supervivencia en el ámbito de la PI es excelente cuando se diagnostica y trata con rapidez.

En conclusión, la PI es una complicación tras THP que puede empeorar gravemente el pronóstico, pero que, con un diagnóstico y tratamiento adecuados, puede asociar unas tasas de supervivencia excelentes. Para evitarla, es fundamental practicar una disección cuidadosa y evitar lesiones iatrogénicas durante la operación. Ante la sospecha clínica, consideramos necesario realizar un escáner y una cirugía de urgencia. Creemos que la anastomosis primaria es factible y no aumenta la mortalidad en ausencia de estigmas de isquemia intestinal.

DECLARACIONES DE INTERÉS

Ninguna. El presente estudio no ha recibido financiación de ninguna agencia pública, comercial ni sin ánimo de lucro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aslan S, Akis Yıldız Z, Yazar S, Kargı A, Dönmez R, Selimoglu A, et al. Gastrointestinal perforations and associated risk factors in children after liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2021; 25(3): e13911.
2. Barut B, Akbulut S, Kutluturk K, Koc C, Ozgor D, Aydin C, et al. Determination of risk factors affecting mortality in patients with gastrointestinal perforation after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2019; 23(4): e13415.
3. Shaked A, Vargas J, Csete ME, Kiai K, Jurim O, Colquhoun S, et al. Diagnosis and treatment of bowel perforation following pediatric orthotopic liver transplantation. *Arch Surg.* 1993; 128(9): 99-8; discussion 998-9.
4. Molino JA, Hidalgo E, Quintero J, Coma A, Ortega J, Juamperez J, et al. Delayed sequential abdominal wall closure in pediatric liver transplantation to overcome "large for size" scenarios. *Pediatr Transplant.* 2022; 26(1): e14132.
5. Sanada Y, Mizuta K, Wakiya T, Umehara M, Egami S, Urahashi T, et al. Bowel perforation after pediatric living donor liver transplantation. *Pediatr Surg Int.* 2011; 27(1): 23-7.

6. Yanagi Y, Matsuura T, Hayashida M, Takahashi Y, Yoshimaru K, Esumi G, et al. Bowel perforation after liver transplantation for biliary atresia: a retrospective study of care in the transition from children to adulthood. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33(2): 155-63.
7. Dehghani SM, Nikeghbalian S, Kazemi K, Dehghani M, Gholami S, Bahador A, et al. Outcome of bowel perforation after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2008; 12(2): 146-9.
8. Yamanaka J, Lynch SV, Ong TH, Fawcett J, Robinson HE, Beale K, et al. Surgical complications and long-term outcome in pediatric liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2000; 47(35): 1371-4.
9. Beierle EA, Nicolette LA, Billmire DF, Vinocur CD, Weintraub WH, Dunn SP. Gastrointestinal perforation after pediatric orthotopic liver transplantation. *J Pediatr Surg.* 1998; 33(2): 240-2.
10. Xiong J, You S, He XS. Gut perforation after orthotopic liver transplantation in adults. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(14): 2125-8.
11. Vilca Melendez H, Vougas V, Muiesan P, Andreani P, Mieli-Vergani G, Rela M, et al. Bowel perforation after paediatric orthotopic liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 1998; 11(4): 301-4.