

## Trasplante hepático en niños

Gustavo Varela-Fascinetto,\* Roberto Dávila-Pérez,\*  
Alejandro Hernández-Plata,\* Pedro Castañeda-Martínez,\* Víctor Fuentes-García,\* Jaime Nieto-Zermeño\*

\* Departamento de Trasplantes, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **Pediatric liver transplantation**

### **RESUMEN**

#### **ABSTRACT**

*Pediatric liver transplantation has evolved over the last two decades into an effective and widely accepted therapy for infants and children. Currently, these high-risk patients achieve 85 to 90% one-year patient survival and an excellent quality of life. This paper reviews the special features of the pediatric recipient, the surgical innovations developed to be able to offer them a transplant (reduced size, live donor, split, and auxiliary partial transplantation), the most significant issues in anesthetic, immunosuppressive and postoperative care in children, as well as a global picture of the results. Additionally, the experience of the Hospital Infantil de México Federico Gómez is presented, as the largest and most successful series of pediatric liver transplantation in the country, where the first successful live donor liver transplantation and the first simultaneous liver-kidney transplantation in a child were performed.*

**Key words.** Liver transplantation. Pediatric. Mexico.

El trasplante hepático pediátrico ha evolucionado durante las últimas dos décadas, hasta convertirse en una terapia efectiva y ampliamente aceptada para tratar lactantes y niños. Estos pacientes, considerados de alto riesgo, actualmente logran tasas de sobrevida actuarial al año cercanas a 85-90%, con una excelente calidad de vida después del trasplante. Este artículo revisa las particularidades del receptor pediátrico, las innovaciones quirúrgicas que se desarrollaron para poderles ofrecer un trasplante (trasplante reducido, de donador vivo, dividido o "split" y auxiliar parcial), los puntos más importantes del manejo anestésico, inmunosupresión y cuidados postrasplante en niños, y un panorama de los resultados actuales a nivel mundial. Se presenta además la experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez, que cuenta con la serie de trasplante hepático en niños más grande y con mejores resultados del país, el primer trasplante de hígado de donador vivo con éxito y el primer trasplante hepático-renal simultáneo en un niño en México.

**Palabras clave.** Trasplante hepático. Pediátrico. México.

### **INTRODUCCIÓN**

Sin duda alguna el trasplante hepático (TH) es uno de los grandes logros de la medicina en la segunda mitad del siglo XX. Los pacientes pediátricos, particularmente lábiles y con las peores condiciones pretrasplante, han significado siempre uno de los más grandes retos quirúrgicos y han sido el motor de muchas de las innovaciones técnicas en esta disciplina. No es de extrañarse que el primer TH en humanos intentado por Starzl en 1963, fue precisamente en un niño de tres años de edad con atresia de vías biliares (AVB), que falleció durante la cirugía.<sup>1</sup> Sus primeros casos exitosos en 1967, también fueron receptores pediátricos.<sup>1-3</sup> En la actualidad, aproximadamente de 10 a 15% de todos los TH realizados en el mundo se llevan a cabo en pacientes menores de 18

años de edad.<sup>4</sup> Las enfermedades que condicionan la necesidad del TH, las características anatómo-fisiológicas, las condiciones pretrasplante, la técnica quirúrgica y el manejo postoperatorio en pacientes pediátricos, son completamente diferentes que en los adultos y serán desarrolladas en este artículo.

### **INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES EN PEDIATRÍA**

Las indicaciones para un trasplante hepático en niños son completamente diferentes que en los adultos. En los adultos las dos causas más frecuentes son cirrosis secundaria al virus de la hepatitis C y cirrosis alcohólica. En los niños las enfermedades colestásicas son las más frecuentes, con la AVB condicionando cerca de 60% del total de los casos, segui-

das de las hepatitis fulminantes (15%) y los problemas metabólicos (10%). Todos los otros padecimientos no constituyen más de 10 a 15% de los casos (Cuadro 1).<sup>5-9</sup>

La AVB es por mucho la causa más frecuente de TH en niños.<sup>5-9</sup> Su evolución natural determina

**Cuadro 1.** Causas más frecuentes de trasplante hepático en niños.

Enfermedades colestásicas
Atresia de vías biliares
Hipoplasia de vías biliares
Síndrome de Alagille
Colangitis esclerosante
Quiste de colédoco (enfermedad de Caroli)
Hepatitis neonatal
Enfermedad de Byler
Colestasis familiar idiopática
Fibrosis hepática congénita
Enfermedades metabólicas
Con enfermedad hepática:
Deficiencia de alfa 1 antitripsina
Enfermedad de Wilson
Tirosinemia
Glucogenosis I y IV
Fibrosis quística
Protoporfiria eritropoyética
Hemocromatosis neonatal
Sin enfermedad hepática:
Defectos del ciclo de la urea
Hiperoxaluria primaria I
Hipercolesterolemia familiar
Deficiencia de proteína C
Hemofilia A
Enfermedad de Niemann Pick
Síndrome de Crigler Najjar
Falla hepática aguda o fulminante
Hepatitis virales (A, B, C, delta, E, criptogénica)
Drogas o tóxicos (acetaminofeno, depocane, aminitoxina)
Enfermedad de Wilson fulminante
Trombosis de la arteria hepática
Falla primaria del injerto
Hepatitis
Hepatitis neonatal (toxoplasmosis, rubéola, CMV, herpesvirus, enterovirus)
Hepatitis crónica activa (A, B, C y desconocida)
Hepatitis autoinmune
Tumorales
Hepatoblastoma
Hemangioendoteloma
Carcinoma hepatocelular
Histiocitosis X

muchas de las características propias del potencial receptor pediátrico: la inmensa mayoría son lactantes, su deterioro clínico es rápidamente progresivo y frecuentemente fatal antes de los dos años de edad o 10 kg de peso, requieren de cirugías hepato-biliares paliativas previas al TH, y existe siempre un gran déficit de donadores cadavéricos de un tamaño similar. Además, esta enfermedad se asocia frecuentemente con un espectro de anomalías vasculares (vena porta preduodenal hipoplásica, ausencia de vena cava inferior, arteria hepática anómala) y anatómicas (malrotación intestinal, *situs inversus*, levoisomerismo pulmonar, hígado simétrico, cardiopatía), conocido como el síndrome de AVB-poliesplenía, que dificultan el TH y requieren de un manejo especializado.<sup>10</sup>

Datos recientemente publicados por el grupo de Estudios para el Trasplante Hepático Pediátrico (Studies for Pediatric Liver Transplantation SPLIT), que agrupa a 38 centros de trasplante y más de 1,761 receptores pediátricos de Estados Unidos y Canadá, muestran que la enfermedad colestásica fue la indicación más frecuente con 55.6% del total de los casos, de los cuales, 41.6% fue por AVB. La falla hepática fulminante fue la segunda causa con 12.4%, y de ellos no se conoció la etiología en 89.7%. La indicación más frecuente en el grupo de las enfermedades metabólicas (11.9%) fue la deficiencia de alfa-1-antitripsina, seguido por los defectos en el ciclo de la urea. Los tumores comprendieron 4.7% del total de los casos, siendo el más frecuente el hepatoblastoma, seguido del hemangioendoteloma.<sup>7,8</sup>

Con el refinamiento de las técnicas quirúrgicas y el manejo médico postrasplante, la lista de contraindicaciones para el TH se ha reducido.<sup>5,6</sup> Las contraindicaciones absolutas incluyen: malignidad primaria extrahepática, enfermedad hepática metastásica maligna, SIDA, enfermedad extrahepática terminal progresiva, falla orgánica múltiple, infección sistémica no controlada y el daño masivo e irreversible del cerebro. Las contraindicaciones relativas incluyen: historia reciente de malignidad, infección sistémica parcialmente tratada o sepsis biliar, trombosis venosa portal, encefalopatía grave, factores psicosociales (abuso de drogas, problemas psiquiátricos y económicos).

#### MOMENTO OPORTUNO PARA EL TRASPLANTE

El determinar cuándo es el mejor momento para trasplantar a un niño es una tarea sumamente difícil, debido a dos situaciones particulares del paciente

pediátrico. Una vez que se ha establecido la enfermedad hepática terminal, los lactantes y niños en edad preescolar habitualmente tienen un curso extremadamente rápido y fatal. Por otro lado, entre más pequeño es el receptor mayor es el riesgo quirúrgico y menor la posibilidad de conseguir un donador adecuado. Los criterios que se consideran para tomar esta decisión son:<sup>5,6,8</sup>

1. Cirrosis hepática progresiva que se acompaña clínicamente de distensión abdominal por ascitis, hipertensión portal, esplenomegalia y sangrado de tubo digestivo.
2. Falla o detención del crecimiento y desarrollo, desnutrición.
3. Disminución en la función de la síntesis hepática que se manifiesta principalmente por alargamiento del tiempo de protrombina, hipoalbuminemia e hiperamonemia.
4. Incapacidad para controlar la enfermedad con tratamiento médico o quirúrgico, con expectativa de vida menor de uno a dos años.

Según el SPLIT, la condición clínica más frecuente previa al trasplante fue la falla en la función de síntesis hepática (61.2%), seguida por la ictericia progresiva (51.2%), falla en el crecimiento (35%), ascitis (37.8%), hipertensión portal con sangrado (20.1%), encefalopatía hepática (18.9%), prurito intratable (14.7%), elevación de la creatinina (6.7%) y peritonitis espontánea bacteriana (4.5%).<sup>8</sup>

#### TÉCNICA QUIRÚRGICA PARA TRASPLANTAR NIÑOS PEQUEÑOS

Una vez que el TH se aceptó como tratamiento de elección para los pacientes con hepatopatías terminales en 1983,<sup>3</sup> y con las mejores tasas de supervivencia obtenidas después de la introducción de la ciclosporina, se hizo evidente que la mortalidad en la lista de espera para los pacientes pediátricos era muy superior a la de los adultos debido a su rápido deterioro y a la dificultad para encontrar donadores pediátricos de un peso similar. Impulsados por esta situación, durante las últimas dos décadas se desarrollaron las técnicas que existen en la actualidad para trasplantar niños pequeños, con donadores adultos, y que han refinado el armamentario quirúrgico:

- **Trasplante hepático ortotópico.** Es la técnica convencional descrita por Starzl,<sup>1,2</sup> en la que se sustituye un hígado enfermo por otro de aproximadamente las mismas dimensiones. Con este

tipo de TH sólo se pueden trasplantar niños que guarden una relación de peso con el donador de hasta 1:4. Su aplicación clínica en pediatría se ve limitada por la escasez de donadores cadavéricos pediátricos.

- **Trasplante hepático ortotópico segmentario de donador cadavérico o reducido.** Basados en la anatomía segmentaria del hígado descrita por Couinaud<sup>11</sup> y Bismuth,<sup>12,13</sup> y la técnica de preservación de la vena cava inferior en el TH convencional,<sup>14</sup> se desarrolló durante la segunda mitad de la década de los 80, esta técnica que permite trasplantar segmentos hepáticos de donadores cadavéricos hasta ocho a 10 veces el peso del receptor.<sup>15-18</sup> Dependiendo de la relación de peso entre donador y receptor, se puede trasplantar sólo el segmento lateral izquierdo (S2-S3), el lóbulo izquierdo (S2-S3-S4) o el derecho (S5-S6-S7-S8). En algunas ocasiones es necesario cerrar temporalmente el abdomen de estos pacientes con mallas de silastic para evitar una compresión del injerto, y efectuar posteriormente un cierre tardío.
- **Trasplante hepático ortotópico segmentario de donador vivo.** El éxito del TH condicionó que un número cada vez mayor de pacientes adultos y pediátricos ingresaran a los programas de TH, lo que ha prolongado los tiempos de espera e incrementado la mortalidad pretrasplante, principalmente en lactantes. Para poder trasplantar a estos niños se desarrolló en los 90 el trasplante de donador vivo, para lo que se utilizó la experiencia ganada con el TH reducido y las resecciones hepáticas.<sup>17-23</sup> Inicialmente diseñada para trasplantar a niños pequeños con injertos procedentes de sus padres (injerto S2-S3),<sup>19-23</sup> esta técnica se expandió en años recientes a poder trasplantar adultos utilizando ya sea el lóbulo derecho o el izquierdo.<sup>24</sup>
- **Trasplante dividido o "split".** Todos los esfuerzos por satisfacer la demanda de órganos han sido insuficientes. Con el objetivo de incrementar el abasto de órganos para trasplante se diseñó esta técnica en la que con un hígado cadavérico se pueden trasplantar dos personas, generalmente un adulto y un niño.<sup>25-32</sup> La división puede efectuarse en la mesa, una vez que el injerto ha sido procurado en el bloque del cadáver (*ex vivo*),<sup>25-28</sup> o antes de retirarlo, aún en el cadáver (*in situ*), de la misma manera que se lleva a cabo la toma en un donador vivo.<sup>29-32</sup>
- **Trasplante hepático ortotópico auxiliar parcial.** Mezclando las técnicas anteriores, se

puede sustituir sólo parte de un hígado afectado por un defecto metabólico o con hepatitis fulminante, por un injerto segmentario de donador cadavérico o vivo.<sup>33</sup> El objetivo en los problemas metabólicos es el de asegurar la vida con el hígado nativo, en caso de que no funcione el injerto. En las hepatitis fulminantes, se suspende lentamente la inmunosupresión una vez que el hígado nativo se ha recuperado y así el paciente puede continuar con su propio hígado y sin inmunosupresión.

## CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS EN TH PEDIÁTRICO

El trasplante hepático es probablemente el mayor desafío que se puede tener en la actualidad en anestesia clínica. Es un procedimiento de gran complejidad con cambios hemodinámicos, metabólicos y hematológicos constantes. En niños, esto se acentúa debido a las características anatomofisiológicas de la niñez y a la dificultad para implementar la tecnología biomédica desarrollada para el adulto.

El control y tratamiento de las diferentes fases del trasplante deberán de ajustarse de manera apropiada.<sup>34,35</sup> El monitoreo intraoperatorio es fundamental para el control y seguridad del paciente pediátrico. Es indispensable un registro continuo de todos los signos vitales. Deben asegurarse los accesos vasculares tras la inducción anestésica, lo cual no siempre es fácil en lactantes desnutridos. Se requieren dos o tres vías periféricas de gran calibre (14-20G) en extremidades superiores, con la finalidad de utilizar el sistema de infusión rápida, fluidos y hemoderivados. No se utiliza catéter de Swan-Ganz, únicamente un catéter venoso central de dos o tres lúmenes en vasos del cuello, con control radiológico estricto, con la finalidad de mantener el control de la PVC y para la administración de aminas y otros fármacos. Deben colocarse líneas arteriales en ambas arterias radiales para el monitoreo invasivo de la tensión arterial, gasometría y laboratorios de control.

La hipotermia es mucho más frecuente y tiene repercusiones cardiovasculares, ácido/base y de coagulación, más severas en el niño que en el adulto. El control adecuado de la temperatura es de vital importancia y requiere de un aislamiento térmico total del paciente y del área quirúrgica.

El manejo de los líquidos endovenosos y derivados hemáticos debe ser dinámico, con vigilancia estrecha e indicación precisa. Tiene como finalidad el mantener la PVC entre 10-12 cm H<sub>2</sub>O, presión arte-

rial con media superior a 75 mm Hg y sistólica superior a 110 mm Hg, diuresis 0.5-1 mL/kg/h como mínimo. El uso de solución salina a 0.9% es muy recomendable; en pacientes con hipoglucemias se administra solución mixta al 1:1 o 2:1. El empleo de solución Ringer con lactato es controversial por su contenido de potasio. Debe administrarse plasma fresco y congelado desde el inicio de la cirugía en pacientes con tiempo de protrombina menor de 50%.

Los concentrados eritrocitarios y plaquetarios deberán administrarse para mantener un hematócrito entre 25-30% y cuenta plaquetaria mayor a 50,000 mL. Sólo en circunstancias excepcionales se considerará la utilización de otros productos hemáticos (fibrinógeno, proteínas sintéticas, etc.). Para evitar el desarrollo de fibrinólisis posreperusión y disminuir el sangrado, es recomendable la administración de ácido épsilon-aminocaproico (amikar) desde el comienzo de la cirugía. El inicio de una infusión de prostaglandina E-1 durante la fase anhepática disminuye el riesgo de trombosis o falla primaria del injerto.

La inestabilidad hemodinámica en la fase preanhepática y anhepática depende principalmente de la volemia, del estado electrolítico y ácido/base y de la manipulación quirúrgica,<sup>34,35</sup> por lo que en estas etapas el control de estas variables es muy importante. Cuando se utiliza la técnica de pinzamiento total de la vena cava, el uso de un vasopresor (dopamina 3-5 µg/kg/m) es muy recomendable y se debe evitar la sobrecarga de volumen. Las alteraciones hemodinámicas son menos pronunciadas con la técnica de piggy-back, ya que el flujo de la vena cava se obstruye sólo parcialmente.<sup>14</sup>

La fase de posreperusión inicia con el despinzamiento vascular y reperusión del injerto, lo que produce una hipovolemia e hipotensión transitorias secundarias al secuestro de sangre por el hígado injertado y que en ocasiones precede al síndrome de reperusión (SPR). El SPR ocurre en 30-70% de los trasplantados y se caracteriza por hipotensión brusca (reducción de 30% sobre la previa) que se desarrolla en los cinco minutos siguientes a la perfusión. Se acompaña normalmente de presiones de llenado elevadas, bradicardia, resistencias vasculares sistémicas bajas, anormalidades de la conducción y depresión miocárdica por las aminas vasoactivas endógenas, liberadas por el injerto y las vísceras que sufrieron metabolismo anaerobio.<sup>36,37</sup> El desarrollo de hipotermia aguda (1-2 °C) por el paso a la circulación sistémica de la solución de preservación fría puede también disminuir la velocidad de conducción miocárdica. Para minimizar la incidencia del SPR es

recomendable lavar el injerto con 100-150 mL de albúmina 5-25% antes de reperfundir, recuperar el volumen sanguíneo y corregir el estado ácido/base y el equilibrio iónico durante la fase anhepática. La hipotensión y bradicardia asociadas con el SPR se tratan con pequeñas dosis de adrenalina o efedrina (10 microgramos por vez) seguido de dopamina o dobutamina en infusión. Se administra cloruro de calcio (10 mg/kg) y bicarbonato de sodio (0.5-1 mmol/kg) para tratar la hiperkalemia clínica. El SPR suele ir mejorando en los siguientes 5-15 minutos. Se evitarán presiones venosas elevadas para minimizar la congestión del injerto. Finalmente, en niños el cierre de la cavidad abdominal puede elevar la presión intraabdominal e intratorácica, lo que requerirá de ajustes en la ventilación mecánica y balance hídrico.<sup>34-37</sup> En el postoperatorio inmediato el traslado del paciente a la unidad de Cuidados Intensivos debe ser con extrema precaución. Es recomendable trasladarlo sedado e intubado, con el objetivo de verificar la estabilidad hemodinámica, pulmonar, renal y función del injerto durante las primeras horas. La extubación en quirófano no es recomendable en los pacientes pediátricos.

### INMUNOSUPRESIÓN

El paciente pediátrico es habitualmente más inmunorreactante que los adultos. La inmunosupresión se puede dividir en terapia de inducción (drogas administradas antes o inmediatamente después del TH) y de mantenimiento (drogas administradas crónicamente una vez recuperados del evento quirúrgico). En la inducción pueden seguirse esquemas de doble (inhibidor de calcineurina y esteroides) o triple esquema (inhibidor de calcineurina, esteroides e inhibidor de la síntesis de purinas). Los inhibidores de la calcineurina deben evitarse en pacientes con pobre función renal en el postTH inmediato. En estos casos puede agregarse un anticuerpo específico antirreceptor de la interleucina 2 para proveer inmunosupresión temporal mientras se alcanzan niveles adecuados del inhibidor de la calcineurina.<sup>38,39</sup>

En la terapia de mantenimiento, la tendencia en niños es a disminuir las dosis del inhibidor de calcineurina una vez que se reduce el riesgo de rechazo agudo (después de los primeros tres meses) y disminuir progresivamente los esteroides a partir del tercer mes con el objetivo de suspenderlos por completo a los 6-12 meses; a menos que la función hepática lo impida o que la patología de base sea hepatitis autoinmune o colangitis esclerosante primaria. En caso de utilizarse triple esquema, se suspende el inhibidor de

la síntesis de purinas entre tres y seis meses del posttrasplante. La reducción y suspensión de los medicamentos se realiza solamente en pacientes estables y sin rechazo agudo, quedando únicamente con monoterapia a base del inhibidor de la calcineurina y según los niveles recomendados.<sup>38,39</sup> La minimización de la inmunosupresión debe ser una prioridad en pediatría, ya que los niños son mucho más susceptibles a los efectos colaterales de todos los medicamentos (crecimiento, infecciones, enfermedad linfoproliferativa). Un porcentaje importante de los receptores pediátricos pueden autodestetarse lentamente de la inmunosupresión conforme crecen, si no se incrementa la dosis del inmunosupresor y se les permite alcanzar dosis ponderales muy bajas con mínimos efectos secundarios. Algunos de ellos pueden incluso lograr una tolerancia total al injerto, en lo que se ha llamado "tolerancia operacional".<sup>40,41</sup>

### COMPLICACIONES INMUNOLÓGICAS

- **Rechazo celular agudo.** La incidencia del rechazo celular agudo es aproximadamente de 25-48%.<sup>7,42</sup> La mayoría de los episodios ocurren en forma temprana postTH. Usualmente es asintomático y sólo existe un incremento en los niveles séricos de transaminasas y bilirrubinas. La confirmación diagnóstica es mediante biopsia hepática que revela la triada clásica de endotelialitis, infiltrado linfomonocitario y daño a los conductos biliares. El tratamiento es con dosis altas de corticosteroides en bolos y ajustando los niveles del inmunosupresor de base. En caso de no haber respuesta debe iniciarse manejo con anticuerpos antilinfocitarios.<sup>42</sup>
- **Rechazo crónico.** El rechazo crónico habitualmente se hace evidente después de seis meses del TH. La incidencia oscila entre 1 y 3% de los casos y se manifiesta principalmente por elevación persistente de la fosfatasa alcalina y colestasis. La biopsia hepática muestra pérdida de los conductillos biliares y angiopatía obliterativa. Aproximadamente 40% responderá a dosis mayores de tacrolimus, sin embargo, frecuentemente requerirá de retrasplante.<sup>42</sup>
- **Rechazo hiperagudo o humoral.** Extremadamente raro en los trasplantes alógenicos, ha sido el principal impedimento para los xenotrasplantes. Se presenta en el postTH inmediato, durante los primeros minutos u horas posreperfusión, con mayor frecuencia en pacientes con retrasplantes, politransfundidos o con incompatibilidad a grupo sanguíneo ABO. Generalmente está aso-

ciado a la presencia de anticuerpos preformados anti-HLA o anti-ABO, que reconocen los antígenos del endotelio vascular y epitelio biliar del injerto, activan el complemento y producen trombosis del lecho vascular y lisis celular. La inmensa mayoría de las veces es fatal si no se logra un retrasplante temprano. Aunque la principal causa en la actualidad es la incompatibilidad-ABO, es importante señalar que en los receptores menores de 2-3 años de edad, el TH ABO-incompatible es viable y presenta tasas de sobrevida actuarial del injerto iguales a las del TH ABO-idéntico, sin mayor incidencia de rechazo hiperagudo.<sup>43</sup>

### COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

- **Hemorragia.** Es común en el postoperatorio inmediato y de origen multifactorial (coagulopatía, fibrinólisis y déficit funcional plaquetario). Debe monitorizarse con los drenajes abdominales y hemoglobina seriada. Si el sangrado persiste a pesar de la corrección de la coagulopatía, debe realizarse exploración quirúrgica.<sup>38</sup>
- **Vasculares.** Oscilan entre 8-12%, siendo principalmente trombosis en la etapa temprana y posteriormente estenosis.
- **Trombosis de la arteria hepática.** La incidencia en niños es mayor que en los adultos y oscila entre 7 y 10% de los casos.<sup>7</sup> Puede ser asintomática, desarrollar falla hepática grave secundaria a necrosis hepática masiva, o manifestarse de manera menos dramática afectando la circulación del árbol biliar principal, con necrosis y fuga biliar secundaria o como estenosis difusa y crónica de la vía biliar.<sup>38</sup> El US Doppler es la prueba diagnóstica inicial ideal con más de 90% de sensibilidad y especificidad. El tratamiento consiste en exploración quirúrgica temprana con trombectomía y revisión de la anastomosis. En caso de detección temprana se logran rescatar 70% de los injertos. Si la necrosis hepática es extensa, debe realizarse un retrasplante urgente.
- **Trombosis de la vena porta.** Es más rara y se manifiesta como disfunción hepática, ascitis a tensión y sangrado por várices. El US Doppler debe establecer el diagnóstico. Si el diagnóstico se realiza tempranamente debe efectuarse una trombectomía y revisión de la anastomosis, ya que de no hacerlo se requerirá de retrasplante urgente. Si la trombosis ocurre de manera tardía, la función hepática se conserva debido a circulación colateral y en general no es necesario el retrasplante. El tratamiento

debe enfocarse a los efectos de la hipertensión portal secundaria.<sup>38</sup>

- **Biliares.** Continúan siendo un problema significativo y en niños se presentan entre 25 y 35% de los casos. La fuga biliar se manifiesta con fiebre, dolor abdominal y datos de peritonitis. El US demuestra habitualmente colecciones intraabdominales. Si el paciente no presenta signos de mejoría temprana o se encuentra con afección sistémica, debe realizarse laparotomía. La estenosis de la anastomosis biliar se presenta de manera más tardía y está relacionada con isquemia local, la mayoría se manifiesta como colangitis, colestasis o ambas. El tratamiento inicial implica dilataciones con balón y/o colocación de férulas por radiología intervencionista. Si no hay mejoría, debe realizarse reconstrucción quirúrgica.<sup>38</sup>

### DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO

Es una complicación devastadora con una mortalidad mayor a 80% sin retrasplante. Por definición, este síndrome resulta de una función hepática pobre o ausente desde el momento mismo del trasplante, sin causa justificable. Su incidencia es alrededor de 3 a 5%.<sup>7</sup> Los factores del donador relacionados con la disfunción primaria del injerto incluyen edad avanzada, esteatosis hepática mayor a 30%, estancia hospitalaria del donador prolongada, tiempos de isquemia prolongados e injertos reducidos. En caso de sospecharse una disfunción primaria, debe descartarse alguna causa evidente como trombosis de la arteria hepática, rechazo agudo acelerado o sepsis. El paciente es candidato a retrasplante urgente.<sup>38</sup>

### INFECCIONES

- **Tempranas.** Se presentan en el primer mes postTH y están relacionadas con el evento quirúrgico, función inicial del injerto y con las condiciones preexistentes. Hasta 60% de los TH desarrollarán por lo menos un episodio. Los factores de riesgo incluyen tiempo quirúrgico prolongado, politransfusión, disfunción primaria del injerto, retrasplante y reoperaciones por fuga biliar o hemorragias. Los sitios más frecuentes son intraabdominales, del tracto respiratorio, sepsis, de la herida y del tracto urinario y son básicamente bacterianas. Las infecciones fúngicas tempranas son secundarias habitualmente a *Candida* o *Aspergillus species*. Las infecciones por *Candida* pueden ser superficiales o profundas y pueden llevar a sepsis y falla orgánica múltiple. Las infec-

ciones por *Aspergillus* tienden a ser más agresivas y se presentan como neumonía o infecciones del sistema nervioso central, con lesión ocupativa intracraneal. Las infecciones por *Cryptococcus* se presentan como meningitis. La presencia de una infección fúngica tiene una alta tasa de mortalidad. La anfotericina B continúa siendo la droga de elección en estos casos.<sup>38</sup>

Las infecciones intraabdominales se manifiestan en el postTH inmediato como abscesos localizados o peritonitis, con fiebre, dolor abdominal y en ocasiones con alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático. Habitualmente existe una causa como dehiscencia de la anastomosis biliar o yeyunal, y en pediatría perforaciones intestinales. En casos dudosos el US, la TAC de abdomen y la colangiografía pueden orientar al diagnóstico y guiar alguna punción para drenaje. En caso de peritonitis se requiere exploración quirúrgica. Las principales complicaciones relacionadas con la herida son infección, hematomas o seromas y hernias. La infección se presenta después del quinto día de postoperado y el tratamiento incluye reapertura de la herida, drenaje del absceso, curaciones, antibióticos y cierre por segunda intención.

- **Tardías.** Se presentan después del primer mes postTH y están relacionadas con la inmunosupresión, especialmente cuando se requieren dosis extras para el manejo de episodios de rechazo agudo y a la necesidad de terapia antilinfocítica. En niños dos infecciones virales toman especial importancia, debido a que la mayoría de ellos son seronegativos para ambos virus antes del TH.
- **Citomegalovirus (CMV).** Representa la principal infección viral en el postTH tardío. Puede presentarse como casos asintomáticos hasta casos de enfermedad órgano-invasiva. La infección asintomática se caracteriza por excreción del virus en orina y saliva, seropositividad del paciente para CMV en caso de ser seronegativo previamente o positividad de la carga viral por PCR o antigenemia. En la enfermedad por CMV se demuestra la presencia del virus en sangre, acompañada de síntomas sistémicos como fiebre, ataque al estado general, mioartralgias y leucopenia, con o sin afectación de un órgano en particular. La enfermedad órgano-invasiva se caracteriza por un involucro franco de algún órgano como hepatitis, gastroenteritis, retinitis, meningitis o neumonía. El diagnóstico de infección por CMV puede hacerse mediante aislamiento del virus en cultivo o en biopsias (cuerpos de inclusión típicos), cultivo rá-

pido (shell vial) utilizando tinciones inmunofluorescentes con un anticuerpo monoclonal contra CMV, antigenemia CMV-pp65 en leucocitos de sangre periférica utilizando un anticuerpo monoclonal o técnicas semicuantitativas de biología molecular como la PCR o hibridación *in situ*. La serología es de poca utilidad para el diagnóstico. La enfermedad por CMV requiere de ganciclovir intravenoso a 10 mg/kg/día por 14 a 21 días.<sup>39</sup>

- **Virus del Epstein-Barr (VEB).** Otro virus de la familia herpes que produce infecciones en el postTH tardío. Puede presentarse como casos asintomáticos con incremento en los anticuerpos o carga viral, como un síndrome de mononucleosis, sepsis o hepatitis y en su forma más grave, como la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT).<sup>39</sup> La alta incidencia de ELPT en niños trasplantados de hígado está influenciada principalmente por la intensidad de la inmunosupresión requerida, su duración de por vida y la ausencia de exposición previa al VEB.<sup>44</sup> La ELPT puede presentarse como un tumor localizado a los ganglios linfáticos o al tracto gastrointestinal o como un linfoma difuso rápidamente progresivo y frecuentemente fatal. La incidencia en niños es de 8% aproximadamente. El tratamiento es controversial, pero habitualmente requiere de reducción o suspensión total de la inmunosupresión, ganciclovir, anticuerpos monoclonales anti-células B (rituximab), cirugía y quimioterapia.<sup>39</sup> En niños, la detección temprana de la infección por VEB mediante técnicas de PCR cuantitativa y semicuantitativa es de vital importancia para la prevención y tratamiento de estos padecimientos y como monitorización de la carga de inmunosupresión.
- **Otras malignidades.** El manejo inmunosupresor crónico incrementa el riesgo de padecer cáncer a por lo menos 1% en cada año postrasplante y es mayor en niños que en adultos.<sup>39,45</sup>

## RESULTADOS

La sobrevida de los receptores pediátricos de un TH ha mejorado dramáticamente en los últimos 20 años. La mayoría de los principales centros de TH en el mundo informan de una sobrevida al año cercana a 85% aun para receptores menores de 10 kg donde la sobrevida es menor (80-85%).<sup>4,7,44</sup> El principal factor de riesgo que afecta negativamente la sobrevida es la condición clínica del paciente antes del TH o la severidad del padecimiento de base, siendo más pobre en los pacientes hospitalizados o

en unidades de Cuidados Intensivos.<sup>4,5,7,27,44,46</sup> La calidad de vida que se obtiene después del TH es excelente y en la mayoría de los casos los niños logran una completa rehabilitación y reintegración a la sociedad, presentan un crecimiento y desarrollo postTH muy cercano a lo normal, e incluso muestran una aceleración inmediata postTH.<sup>4,5,7,39,44</sup>

#### EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

El Programa de Trasplante Hepático del Hospital Infantil de México Federico Gómez inició su actividad en junio de 1998 y sus resultados ya han sido publicados.<sup>47</sup> Hasta la fecha se han efectuado 40 trasplantes en 39 pacientes. La mayoría de los receptores han sido lactantes o preescolares (30/40) y peso menor de 15 kg (27/40). El rango de edad ha sido de 0.7 a 17.2 años y el peso de 6.5 a 66 kg. De ellos, 80% contaban con el antecedente de varias cirugías hepatobiliares previas (de una a cuatro) y 75% presentaba grados de moderados a severos de desnutrición. Las indicaciones para el trasplante han sido las habituales para una serie pediátrica: atresia de vías biliares 25, tirosinemia tres, hepatitis neonatal tres, hepatitis crónica autoinmune dos, hepatitis fulminante dos, cirrosis criptogénica dos, hiperoxaluria primaria uno, hipercolesterolemia familiar una y retrasplante por rechazo crónico uno. De los receptores, 72% han sido mujeres. De los trasplantes, 82% han sido de órgano completo de donador cadavérico y 18% han sido trasplantes segmentarios de donador vivo (8%) o cadáver (10%). Sólo se han presentado tres casos de trombosis arterial (7.5%), uno de ellos asociado a incompatibilidad ABO. Dos de estos casos se resolvieron sin pérdida del injerto mediante una trombectomía temprana (incompatibilidad ABO) o una derivación biliodigestiva tipo Kasai al injerto por necrosis de la vía biliar extrahepática. Se han presentado complicaciones biliares que requirieron de corrección quirúrgica en nueve casos (22.5%), todos ellos resueltos satisfactoriamente. El rechazo agudo se ha presentado en 25% de los casos y siempre ha respondido a manejo con esteroides. Dos pacientes (5%) desarrollaron rechazo crónico, uno de los cuales ya fue retrasplantado cuatro años después del primer TH y el otro lo requerirá en un futuro (cinco años de seguimiento actual). Un paciente desarrolló rechazo hiperagudo durante las primeras horas postTH, confirmado por inmunofluorescencia directa del endotelio vascular (positiva +++ a fibrinógeno, C3, C1q e IgM en ausencia de inflamación) y falleció. La infección o reactivación postTH

por CMV (25%) y los procesos linfoproliferativos posttrasplante asociados a VEB (7.5%), no han sido causa de pérdida del injerto o del paciente. Las otras causas de muerte han sido infecciones tardías con hígado funcionando en cuatro casos (aspergilosis pulmonar y cerebral dos meses postTH, neumonitis por adenovirus un mes postTH, y choque séptico por *Haemophylus influenzae* tipo "f" 1.5 años postTH y por neumococo cinco años postTH), falla primaria del injerto, mala selección del receptor (hemorragia pulmonar por coagulopatía preTH), isquemia prolongada e hipotermia-hiperkalemia.

La sobrevida actuarial del paciente a un año es de 77.5% y a los cinco años es de 74.2% (Figura 1).

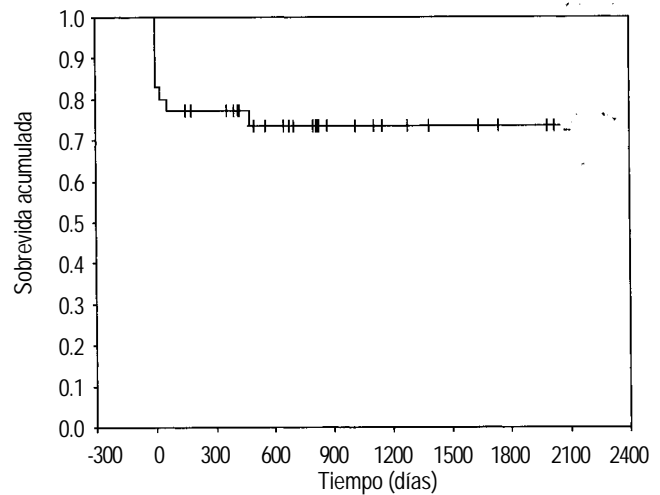


Figura 1. La sobrevida actuarial del paciente para toda la serie a uno y cinco años es 77.5% y 74.2%.

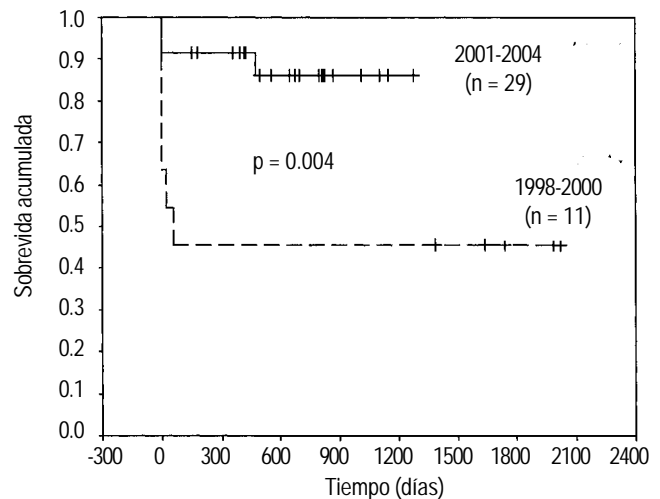


Figura 2. Efecto de la era del trasplante en la sobrevida. La sobrevida actuarial del paciente a un año para los trasplantes realizados durante los últimos cuatro años es de 91.6%.



Sin embargo, cuando se compara la cohorte de los trasplantes realizados entre 1998-2000 vs. 2001-2004, hay una diferencia significativa en la supervivencia. La supervivencia actuarial del paciente a un año en el segundo grupo es de 91.6% (Figura 2). Nuestro programa fue el primero en realizar un trasplante de hígado de donador vivo con éxito (supervivencia prolongada) en el país, en julio del 2001, y un trasplante hepático-renal simultáneo en un niño, en julio del 2003. Ésta es la serie de TH pediátrico más grande y con mejores resultados del país. Nuestros resultados en este grupo de alto riesgo demuestran que el TH pediátrico es factible en nuestro medio, con curvas de supervivencia actuarial comparables a las de centros extranjeros.

#### REFERENCIAS

- Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-76.
- Starzl TE, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; 2: 614.
- Starzl TE. The puzzle people: memoirs of a transplant surgeon. Pittsburgh, PA, USA: University of Pittsburgh Press; 1992.
- Bucuvalas JC, Ryckman FC. Long-term outcome after liver transplantation in children. *Pediatr Transpl* 2002; 6: 30-6.
- Rand EB, Olthoff KM. Overview of pediatric liver transplantation. *Gastroenterol Clin Nort Am* 2003; 22: 913-29.
- Whittington PF, Balistreri WF. Liver Transplantation in pediatrics: indications, contraindications, and pretransplant management. *J Pediatr* 1991; 118: 169-77.
- Martin SR, Atkison R, Anand R, Lindblad AS, et al. Studies of pediatric liver transplantation 2002: Patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada. *Pediatr Transpl* 2004; 8: 273-83.
- Mediarmid SV, Anand R, Lindblad AS, et al. Studies of pediatric liver transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transpl* 2004; 8: 284-94.
- Shneider BL. Pediatric liver transplantation in metabolic disease: Clinical decision making. *Pediatr Transpl* 2002; 6: 25-9.
- Varela-Fascinetto G, Castaldo P, Fox IJ, Sudan D, Heffron TG, Shaw BW, Langnas AN. Biliary atresia-polysplenia syndrome. Surgical and clinical relevance in liver transplantation. *Ann Surg* 1998; 227: 583-9.
- Couinaud C. Les enveloppes vasculobiliaires de foie ou capsule de Glisson. Leur interet dans la chirurgie vesiculaire, les resections hepaticues et labord du hile du foie. *Lyon Chir* 1954; 49: 589.
- Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982; 6: 3-9.
- Bismuth H, Houssin D, Castaing D. Major and minor segmentectomies "Réglées" in liver surgery. *World J Surg* 1982; 6: 10-24.
- Tsakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; 210: 649.
- Broelsch CE, et al. Liver transplantation with reduced size donor organs. *Transplantation* 1988; 45: 519.
- Emond JC, Renz JF. Surgical anatomy of the liver and its application to hepatobiliary surgery and transplantation. *Sem Liver Dis* 1994; 14: 158-68.
- Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, et al. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg* 1990; 212: 368-77.
- Lloyd DM, Pieper F, Gundlach M, et al. Developments in segmental and living related liver transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 1287-92.
- Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, et al. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann Surg* 1991; 214: 428-39.
- Broelsch CE, Burdelski M, Rogiers X, et al. Living donor for liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 49S-55S.
- Tanaka K, Uemoto S, Tokinaga Y, et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg* 1993; 217: 82-91.
- Tanaka K, Uemoto S, Tokinaga Y, et al. Living related liver transplantation in children. *Am J Surg* 1994; 168: 41-8.
- Heffron TG. Living related liver transplantation. *Sem Liver Dis* 1995; 15: 165-72.
- Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, et al. Living related liver transplantation in adults. *Ann Surg* 1998; 227: 269-74.
- Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, et al. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with "split liver" grafting. *Ann Surg* 1990; 212: 14-22.
- Otte JB, De Ville GJ, Reding R, Van OL, et al. Pediatric liver transplantation: from the full-size liver graft to reduced, split, and living related liver transplantation. *Pediatr Surg Int* 1998; 13: 308-18.
- De Ville de Goyet J. Split liver transplantation in Europe-1988 to 1993. *Transplantation* 1995; 59: 1371-6.
- Azoulay D, Astarcioglu I, Bismuth H, et al. Split-liver transplantation. The Paul Brousse policy. *Ann Surg* 1996; 224: 737-48.
- Rogiers X, Malago M, Habib N, et al. *In situ* splitting of the liver in the heart-beating cadaveric organ donor for transplantation in two recipients. *Transplantation* 1995; 59: 1081-3.
- Rogiers X, Malagó M, Gawad K, et al. *In situ* splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool. *Ann Surg* 1996; 224: 331-41.
- Rogiers X, et al. One year of experience with extended application and modified techniques of split liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1059.
- Kim JS, Broering DC, Tustas RY, Fischer L, Ganschow R, Burdelsky M, Rogiers X. Split liver transplantation: Past, present and future. *Pediatr Transpl* 2004; 8: 644-8.
- Kaibori M, Egawa H, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Kiuchi T, Varela-Fascinetto G, Matsukura T, Kasahara M, Uryuhara K, Inui A, Komatsu H, Fujisawa T, Tanaka K. Selective portal blood flow diversion in auxiliary partial orthotopic liver transplantation to induce regeneration of the graft. *Transplantation* 1998; 66: 935-7.
- Gregory B, Hambre MD, Elliot J, Krane MD. Anaesthesia for liver transplantation in children. *Paediatric Anaesth* 2001; 11: 3-18.
- Carmichael FJ, Lindop MB. Anesthesia for hepatic transplantation: cardiovascular and metabolic alterations and their management. *Anesth Analg* 1985; 64: 108-16.
- Carton E, Rettke S, Plerak DJ, Kang YG, Aggarwal. Perioperative care of the liver transplant patient: Part I. *Anesth Analg* 1994; 78: 120-33.
- Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA. Is there a post-reperfusion syndrome? *Transplant Proc* 1989; 21: 3497-9.
- Brown A, Williams R. Immediate postoperative care. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF, eds. Transplantation of

- the liver. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001, p. 131-62.
39. Brown A, Williams R. Long-term postoperative care. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF, eds. *Transplantation of the Liver*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001, p. 163-76.
  40. Varela-Fascinetto G, Treacy S, Vacanti JP. Approaching operational tolerance in long-term pediatric liver transplant recipients receiving minimal immunosuppression. *Transplant Proc* 1997; 29: 449-51.
  41. Calne RY. An opportunity in organ transplantation. *Nat Med* 1995; 1: 20-2.
  42. Ascher N, Roberts JP. Rejection after transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, eds. *Transplantation of the Liver*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 1996, p. 265-73.
  43. Varela-Fascinetto G, Treacy SJ, Lillehei CW, Jonas MM, Lund DP, Kevy SV, Perez-Atayde A, Zurakowski D, Vacanti JP. Long-term results in pediatric ABO-incompatible liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 467-8.
  44. Balistreri WF. Transplantation for childhood liver disease: An overview. *Liver Transpl Surg* 1998; 4(5)(Suppl 1): S18-S23.
  45. Humar A, Matas A. Immunosuppression: Use in transplantation. In: *Encyclopedia of Life Sciences*. London, UK: Nature Publishing Group; 2000, Available at <http://www.els.net>
  46. Margarit C, Asensio M, Dávila R, Ortega J, Iglesias J, Tormo R, Charco R. Analysis of risk factors following pediatric liver transplantation. *Transplant Int* 2000; 13(Suppl 1): S150-S153.
  47. Varela-Fascinetto G, Dávila-Pérez R, Nieto-Zermeño J, Bracho-Blanchet E, Fuentes-García V, Castañeda-Martínez P, Abarca-García MA, Olivar-López V, Caltenco-Serrano R, Palafox H, Hernández-Plata A, Tovilla-Mercado JM, Lezama-del-Valle P, Valencia-Mayoral P. Experience of a successful pediatric liver transplant program in Mexico. *Transplant Proc* 2005; 37: 1201-2.

*Reimpresos:*

**Dr. Gustavo Varela-Fascinetto**  
 Hospital Infantil de México Federico Gómez  
 Departamento de Trasplantes  
 Dr. Márquez 162, Tercer Piso  
 Col. Doctores,  
 06720, México, D. F.  
 Tel.: 5228-9917 ext. 1260  
 Correo electrónico: varelafas@aol.com