

# La operación de Kasai en la era del trasplante hepático. ¿Técnica curativa o sólo paliativa?\*

M. López Santamaría, M. Gámez, J. Murcia, J. Díez-Pardo, J. Vázquez, L. Migliazza, J. Clavijo, J. Tovar, L. Hierro, E. Frauca, C. Camarena, A. de la Vega, M<sup>a</sup>. C. Díaz, P. Jara

Dpto. de Cirugía, Unidad de Trasplantes, Serv. de Hepatología, Hospital Infantil «La Paz», Madrid.

**RESUMEN:** La evolución de niños con atresia de vías biliares (AB) que restablecen el flujo biliar tras la operación de Kasai, pero que desarrollan a largo plazo fallo hepático, confirma el concepto actual de la AB como proceso panhepático y plantea la cuestión de si la operación de Kasai es curativa o sólo paliativa.

**Objetivos.** 1. Valorar la eficacia de la portoenteroanastomosis (PEA) en el tratamiento de la AB. 2. Analizar el papel de la PEA en la era actual del trasplante hepático (TH).

**Material y métodos.** De una serie de 148 casos de AB se han seleccionado aquéllos tratados exclusivamente en nuestro hospital desde el diagnóstico (n = 92). Se analizó (Kaplan-Meier) la supervivencia del hígado propio (suceso: muerte o TH) y su relación (logrank) con: sexo, edad a la PEA, tipo anatómico de AB, asociación a síndrome de polisplenia, tamaño de conductillos en *porta hepatitis*, restablecimiento precoz de flujo biliar tras PEA, uso de técnicas de derivación y época (década). Se comparó también la supervivencia de los enfermos (suceso: muerte) entre aquéllos que tuvieron acceso a TH en caso de necesitarlo (grupo I, n = 69), y aquéllos que por la fecha de fallecimiento sólo pudieron ser tratados con PEA (grupo II, n = 23; inicio del programa de TH: enero de 1986).

**Resultados.** Al final del seguimiento 32 niños conservan su hígado original, 22 fallecieron y 38 fueron trasplantados. De 85 niños tratados inicialmente mediante PEA, el restablecimiento del flujo biliar fue completo en 40 (47%), parcial en 13 (15%) y nulo en 32 (38%). A 1, 5, 10 y 20 años, la proporción de niños que conserva el hígado propio es de 91%, 49%, 38% y 21%, respectivamente, siendo el restablecimiento precoz del flujo biliar el único que se relaciona con un mejor pronóstico (supervivencia del hígado propio a 5, 10 y 20 años, respectivamente, de 89%, 86% y 51% con restablecimiento completo, 58%, 19% y 0% en restablecimiento parcial, y 10%, 3% y 0% en ausencia de flujo,  $p < 0,001$ ). Son diferentes ( $p < 0,001$ ) las supervivencias de los enfermos entre los grupos I y II: 92% vs 74% a 1 año, 78% vs 35% a 5 años, y 76% vs 30% a 10 y 20 años, a pesar de ser similares las correspondientes a los hígados originales (76%, 54%, 35% en grupo I vs 74%, 35% y 30% en grupo II, a 1, 5 y 10 años, respectivamente).

**Conclusiones.** El restablecimiento del flujo biliar tras PEA puede conseguirse en centros con experiencia en aproximadamente la mitad de los casos de AB. Aunque a menudo no suponga la curación de la enfermedad, retrasa la indicación de TH y permite conservar el hígado

propio durante muchos años con una calidad de vida razonablemente buena. El buen pronóstico actual de la AB se debe al uso combinado y secuencial de la PEA y TH.

**PALABRAS CLAVE:** Atresia biliar; Operación de Kasai; Portoenteroanastomosis; Trasplante hepático.

## KASAI'S OPERATION IN LIVER TRANSPLANTATION ERA. CURATIVE TECHNIQUE OR ONLY PALIATIVE?

**ABSTRACT: Aim.** To assess the results of portoenteroanastomosis (PEA) and liver transplantation (OLT) in extrahepatic biliary atresia (EHBA).

**Methods.** Out of a series of 148 EHBA, 92 cases primarily treated by us were selected. Survival with the native liver (end point = death or OLT) and its relationship with the age at PEA, type of EHBA, ductal size and bile flow reestablishment were assessed. Patient survival was compared in those patients who had access to OLT when needed (Group I, n = 69) and those in whom only PEA was available (Group II, n = 23). (OLT program started in January 1986).

**Results.** At the end of follow-up, 32 children are alive with their native livers, 22 died and 38 had OLT. 40/85 patients who underwent PEA had complete reestablishment of bile flow (47%). The no failure rate (survival of the native liver) at 1, 5, 10 and 20 years, was 91%, 49%, 38% and 21%, respectively. Bile flow reestablishment was the only predictor significantly associated with good prognosis (survival of native liver at 5, 10 and 20 years of 89%, 86% and 51%, respectively). Differences in survival were significant ( $p < 0.001$ ) between patients in groups I and II at 1 year (92% vs 74%), 5 years (78% vs 35%), 10 years (76% vs 30%) and 20 years (76% vs 30%).

**Conclusions.** Bile flow reestablishment after PEA can be obtained in experienced centers in about 50% of cases of EHBA. The combined and sequential use of PEA and OLT allows excellent long-term survival in EHBA.

**KEY WORDS:** Extrahepatic biliary atresia; Kasai's operation; Portoenteroanastomosis; Liver transplantation.

## INTRODUCCIÓN

La atresia de vías biliares (AVB) se considera actualmente un proceso panductal que afecta, tanto a la vía biliar intrahepática, como a la extrahepática<sup>(1)</sup>, por lo que el restablecimiento completo del flujo biliar, obtenido tras la por-

**Correspondencia:** Manuel López Santamaría, Dpto. de Cirugía, Unidad de Trasplantes, Hospital Infantil «La Paz», Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid.

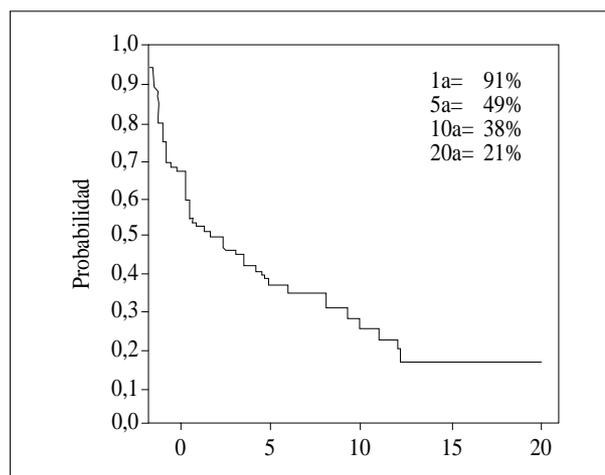
\*Trabajo presentado en el XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Lanzarote, mayo de 1999.

toenteroanastomosis (PEA) u operación de Kasai<sup>(2)</sup>, resolvería únicamente una de las componentes de la enfermedad y sería, por tanto, un requisito necesario, pero no suficiente en el proceso de curación. A la vista de lo anterior, y disponiendo actualmente de otras opciones terapéuticas<sup>(3)</sup>, resulta interesante analizar qué resultados puede ofrecer la operación de Kasai, cuáles son sus limitaciones, y qué papel ha de desempeñar en la era actual del trasplante hepático. Nuestro hospital es un centro de referencia de enfermedades hepatobiliares en el niño, por lo que posee un número suficiente de casos de AVB, con un tiempo de seguimiento de los enfermos elevado, que supera en algunos casos los 25 años, y desde hace 14 años ofrece todas las opciones terapéuticas actualmente disponibles en la enfermedad. Todo ello nos ha permitido adquirir una perspectiva global de la enfermedad, y hace posible este tipo de análisis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

De una serie de 148 casos de AVB tratados en nuestro hospital desde enero de 1975 hasta diciembre de 1998, se han seleccionado aquéllos que fueron tratados exclusivamente en nuestro centro desde el diagnóstico (n = 101); seis enfermos fueron excluidos por pérdida de evolución y otros tres por asociación a síndrome de Alagille. El material de este estudio lo componen, por tanto, 92 niños con AVB tratados exclusivamente en nuestro hospital, y cuya evolución nos fue posible conocer al final del estudio. El número total de casos de AVB tratados en nuestro hospital ha oscilado siempre entre 2 y 11 por año, incluyendo aquéllos que nos son referidos para trasplante hepático. El flujo de enfermos nuevos, base del presente estudio, se ha mantenido desde 1979 por encima de 3 casos por año (rango: 1 en 1975, 7 en 1993 y 1975). Tres cuartas partes de los mismos procedían de otras Comunidades. La técnica más frecuentemente usada fue el Kasai I (n = 45), en 34 casos se utilizó algún tipo de derivación intestinal, y en 6 casos en los que el tipo anatómico de AVB lo permitió, se practicó una colédoco-portoanastomosis. En 7 niños el diagnóstico se hizo tarde, mostrando todos ellos un grado de lesión hepática muy evolucionado, y no fueron sometidos a alguna de estas intervenciones.

Los resultados de la operación de Kasai se analizaron de acuerdo a dos criterios: restablecimiento del flujo biliar y supervivencia conservando el hígado propio (suceso: muerte del enfermo o pérdida del hígado por trasplante hepático). Se analizó igualmente la relación entre la supervivencia del hígado propio y los siguientes parámetros: sexo, edad a la PEA, tipo anatómico de AVB, tamaño de conductillos en porta-hepatis, restablecimiento precoz de flujo biliar tras PEA, uso de técnicas de derivación y época (década). La influencia del trasplante hepático (TH) en el pronóstico de la AVB se analizó comparando la supervivencia de los enfermos (suceso: muerte) entre aquéllos que tuvieron acceso a TH en ca-

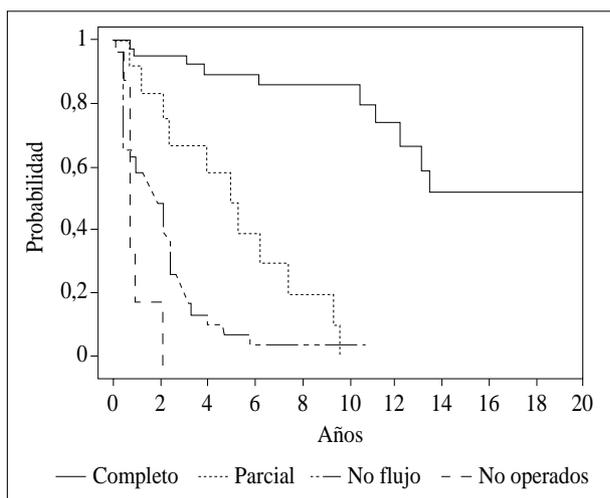


**Figura 1.** Supervivencia del hígado nativo. Se considera en este análisis como suceso, tanto la muerte del enfermo, como la pérdida del hígado por trasplante.

so de necesitarlo (grupo I, n = 69) y aquéllos que por la fecha de fallecimiento sólo pudieron ser tratados con PEA (grupo II, n = 23; inicio del programa de TH: enero 1986). Con el propósito de analizar el efecto del uso combinado y secuencial del Kasai y TH, se estratificaron por grupos de edad los 38 niños de esta serie, que finalmente fueron sometidos a TH, comparando la supervivencia en cada grupo y, finalmente, se analizó la evolución de los 21 niños de esta serie que sobrevivieron más de 10 años con su hígado a la operación de Kasai. Las variables continuas se expresan por su mediana (Me) y recorrido intercuartílico (RIC); se usó el método actuarial en los análisis de supervivencia, comparándose los diferentes grupos por el método de "logrank". Se usó la distribución.

## RESULTADOS

Al final del seguimiento 32 niños conservan su hígado original, 20 fallecieron y 38 fueron trasplantados. De los 85 niños que fueron operados, el restablecimiento del flujo biliar fue completo con desaparición de la ictericia en 40 (47%), parcial en 13 (15%) y nulo en 32 (38%). En la serie total (92 casos) la proporción fue de 43,5%, 14,1% y 42,4%, respectivamente. La edad al Kasai fue inferior en el grupo de niños que restablecieron completamente el flujo biliar (Me: 60d, RIC: 46-77 d), comparada con la de aquéllos en los que el restablecimiento fue sólo parcial (Me: 72 d, RIC: 62-80 d), pero sorprendentemente no fue diferente con la de aquéllos en los que el procedimiento fue ineficaz (Me: 66 d, RIC: 53-89 d). La proporción de niños que conservan el hígado propio a 1, 5, 10 y 20 años fue del 91%, 49%, 38% y 21%, respectivamente (Fig. 1), siendo el restablecimiento precoz del flujo biliar el parámetro que mejor se relaciona con un buen



**Figura 2.** Análisis de supervivencia en función del restablecimiento del flujo biliar tras el Kasai. Sólo los niños que restablecen el flujo biliar son capaces de conservar su hígado a largo plazo.

pronóstico, con supervivencia del hígado propio a 5, 10 y 20 años, respectivamente del 89%, 86% y 51% en los niños que restablecen completamente el flujo biliar; del 58%, 19% y 0% en aquéllos en los que el restablecimiento es sólo parcial ( $p < 0,001$ ), y del 10%, 3% y 0% en los casos con ausencia de flujo tras la operación de Kasai ( $p < 0,001$ ). A pesar de que las probabilidades de conservar el hígado propio fueron similares en el grupo que tuvo acceso al trasplante (grupo I, 69 casos) y en aquéllos que sólo pudieron ser tratados con portoenteroanastomosis (grupo II, 23 casos), con supervivencias a 1, 5 y 10 años, respectivamente, de 76%, 54% y 35% en grupo I y de 74%, 35% y 30% en grupo II, la posibilidad de acceso a trasplante mejoró muy significativamente el pronóstico de los niños en esta serie ( $p < 0,001$ ), siendo la supervivencia de los pacientes a 1, 5, 10 y 20 años, respectivamente, de 92%, 78%, 76% y 76% en el grupo I, y de 74%, 35%, 30% y 30% en grupo II.

Estratificados por edades los 38 niños de esta serie que fueron sometidos a TH, ningún niño mayor de 6 años falleció, frente a una mortalidad del 33% en el grupo de niños menores de 2 años y entre 2 y 6 años, respectivamente. Veintiún niños han sobrevivido más de 10 años con su hígado tras la operación de Kasai, de los cuales 6 tuvieron que ser posteriormente trasplantados, la mayoría por daño hepatocelular progresivo, y dos de ellos con síndrome hepato-pulmonar. Los 15 enfermos restantes mantienen una vida normal, pero presentan parámetros bioquímicos y hematológicos en muchos casos anormales, con ictericia en 3 casos, gamma glutamil-transpeptidasa elevada en el 74% de los casos (Me: 113, RIC: 46-135 U/L), y con una proporción de niños con hiperesplenismo, leucopénicos (Me: 4.290, RIC: 3.950-5.570) y plaquetopénicos (Me: 129.000, RIC: 93.500-201.000) también elevada.

## DISCUSIÓN

A pesar de haber sido descrita en 1959<sup>(2)</sup>, tuvo que transcurrir más de una década hasta que la operación de Kasai fuese universalmente aceptada como el tratamiento de elección de la atresia biliar (AVB)<sup>(4)</sup>, enfermedad hasta entonces incurable y de muy mal pronóstico. Los resultados a largo plazo de la operación de Kasai no son, por tanto, bien conocidos, y existen grandes discrepancias en los resultados publicados, consecuencia, por una parte, de la dificultad que existe en Japón para acceder al trasplante hepático, y la confusión habitual en muchos trabajos entre curación de la enfermedad y restablecimiento del flujo biliar. Actualmente se considera la AVB como un proceso panductal, que afecta tanto a la vía biliar intrahepática, como a la extrahepática, y producto posiblemente de la interacción entre una predisposición genéticamente determinada y la exposición a factores ambientales<sup>(5)</sup>. De acuerdo con este concepto, la operación de Kasai no supone necesariamente la curación de la enfermedad<sup>(6)</sup>, ya que incluso cuando tiene éxito, únicamente repara una de las componentes de la enfermedad. Así se desprende de la evolución de los 21 niños de esta serie que sobreviven con su hígado más de 10 años tras la operación de Kasai, de los cuales, a pesar del éxito inicial de la operación, seis fueron posteriormente trasplantados y los 15 restantes, a pesar de hacer una vida normal, presentan parámetros bioquímicos y hematológicos en muchos casos anormales. En otro estudio realizado por nosotros<sup>(7)</sup>, en el que analizamos la evolución de niños que sobreviven más de 10 años con su hígado a la operación de Kasai, y en el que incluimos enfermos que nos son remitidos para valoración de TH, se demuestra cómo a medida que se incrementa el tiempo de evolución de los enfermos es cada vez mayor el número de niños que se convierten en candidatos a trasplante.

Hemos analizado en este trabajo los resultados de la PEA de acuerdo a dos criterios: restablecimiento del flujo biliar y supervivencia conservando el hígado propio. Ambos procedimientos no son necesariamente equivalentes, como lo demuestra el hecho de que sólo el 21% de los niños conservan su hígado a los 20 años, mientras que la proporción de niños que restablecen completamente el flujo biliar, niños clásicamente considerados como curados, fue del 43%. El análisis de supervivencia, más fino que el anterior, proporciona una idea más real de los resultados que pueden esperarse de la PEA, cuya utilidad no ofrece dudas, ya que el 80% de los niños de esta serie llegan a los dos años de vida conservando su hígado, y cerca de la mitad alcanzan los 5 años de edad en estas condiciones; y se sabe que la evolución natural de la AVB, sin ningún tratamiento, es hacia la muerte en todos los casos, antes de los dos años de edad<sup>(8)</sup>. De todos los parámetros analizados, el restablecimiento completo del flujo biliar es el que mejor se asocia a un buen pronóstico<sup>(9)</sup>; en nuestra serie, estos enfermos son los únicos capaces de conservar su hígado al menos 20 años, con una supervivencia del hí-

gado en este grupo del 90% y 87% a 5 y 10 años, respectivamente. Estos resultados admiten, sin embargo, una segunda lectura, y es que a pesar del restablecimiento completo del flujo biliar, con desaparición de la ictericia, el 49% de estos enfermos perdieron su hígado al cabo de 20 años.

El restablecimiento completo del flujo biliar tras la operación de Kasai, aunque a menudo no suponga la curación de la enfermedad, permite que el niño con AVB crezca conservando su hígado y con una calidad de vida razonablemente buena, retrasa la indicación del trasplante y evita los efectos, aún no bien conocidos, de la inmunosupresión a largo plazo<sup>(10)</sup>. La operación de Kasai, además de retrasar el trasplante, contribuye también a que los resultados del mismo mejoren: ningún niño mayor de 6 años, de los 38 de esta serie que finalmente fueron trasplantados, falleció tras el trasplante, frente a una mortalidad del 33% en los restantes grupos de edad. En datos no presentados sobre los 82 niños trasplantados en nuestro hospital por AVB, la mejor supervivencia fue la del grupo de niños mayores de 6 años (supervivencia del 94% a 10 años postrasplante). Estos niños son los que gracias a la operación de Kasai llegan más tarde al trasplante hepático, por lo que a pesar de que el pronóstico de la AVB ha mejorado radicalmente desde que disponemos de la opción del TH, no por ello se ha de considerar a la operación de Kasai y al TH como procedimientos antagónicos, que compiten uno con otro, siendo por el contrario, el uso combinado y secuencial de ambas técnicas lo que en realidad ha mejorado el pronóstico de la enfermedad<sup>(11)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: Variations on the theme «Ductal Plate Malformation». *Hepatology* 1992;**16**: 1069-1083.
2. Kasai M. Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic portoenterostomy and its modifications. *Progr Ped Surg* 1973;**5**:5-52.
3. Beath BS, Pearmain G, Kelly D, McMaster P, Mayer A, Buckels J. Liver transplantation in babies and children with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1993;**28**:1044-1047.
4. Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, Hall RJ. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg* 1990;**25**:1076-1081.
5. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH y cols. Biliary atresia: Current concepts and research directions. *Summary of a Symposium. Hepatology* 1996;**23**:1682-1692.
6. Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia: The King's College Hospital Experience. *J Pediatr Surg* 1997;**32**:479-485.
7. López Santamaría M, Gámez M, Murcia J y cols. Long-term follow-up of patients with biliary atresia successfully treated with hepatic portoenterostomy. The importance of sequential treatment. *Pediatr Surg Int* 1998;**13**:327-330.
8. Adelman S. Prognosis of uncorrected biliary atresia: an update. *J Pediatr Surg* 1978;**13**:389-391.
9. Altman RP, Lilly JR, Greenfield J, Weinberg A, Van Leeuwen K, Flanagan L. A multivariate risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia. *Ann Surg* 1997;**226**: 348-355.
10. Laurent J, Gauthier F, Bernard O, Hadchouel M, Odièvre M, Alagille D. Long-term outcome after surgery for biliary atresia. Study of 40 patients surviving for more than 10 years. *Gastroenterology* 1990;**99**:1793-1797.
11. Ryckman F, Fisher R, Pedersen S y cols. Improved survival in biliary atresia patients in the present era of liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1992;**28**:382-386.