

# Trasplante hepático en niños menores de un año\*

J. Murcia<sup>1</sup>, M. López Santamaría<sup>1</sup>, M. Gámez<sup>1</sup>, L. Hierro<sup>2</sup>, E. Frauca<sup>2</sup>, C. Camarena<sup>2</sup>, A. de la Vega<sup>2</sup>, M. Díaz<sup>2</sup>, P. Jara<sup>2</sup>, J. Tovar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamentos de Cirugía y <sup>2</sup>Hepatología. Hospital Infantil «La Paz», Madrid

**RESUMEN: Introducción.** La necesidad de donantes adecuados para trasplantar a pacientes menores de un año ha impulsado el desarrollo de técnicas quirúrgicas alternativas para solventar dicha dificultad, lo cual ha motivado que hoy en día no se considere la edad en el momento del trasplante hepático (TH) un factor de riesgo añadido.

**Objetivo.** Mostrar nuestra experiencia con el TH en niños menores de un año, comparando estos resultados con los obtenidos en el resto de la serie y, en segundo lugar, analizar si una mayor experiencia mejora los resultados del TH en este grupo de enfermos.

**Material y métodos.** Revisamos 44 pacientes que recibieron un TH con menos de un año de edad de los cuales 27 lo fueron en los últimos cinco años. Determinamos los índices de supervivencia del injerto y del paciente a 1, 5 y 10 años comparándolos con el resto de la serie.

**Resultados.** La supervivencia del injerto y del paciente en los menores de un año fue levemente inferior a la del resto de la serie, aunque en los últimos cinco años mejoró notablemente; 71,4% vs 82,1% al año y 61,9% frente al 74,5% a los cinco años. Los pacientes que fueron trasplantados antes del año de vida se encontraban en peor situación clínica, 43% (UNOS III y IV) frente al 13,1% en los mismos estadios en el resto de la serie. Se utilizaron injertos hepáticos reducidos en 54% y 21%, respectivamente. No se aprecia una incidencia mayor de complicaciones.

**Conclusiones.** A pesar de las dificultades que supone el TH en niños menores de un año, los resultados no son muy diferentes de los obtenidos en el resto de los pacientes, y estos resultados son directamente proporcionales a la experiencia del centro en trasplante pediátrico.

**PALABRAS CLAVE:** Trasplante hepático; Niños menores de un año; Seguimiento a largo plazo.

## LIVER TRANSPLANTATION IN INFANTS BEFORE 1 YEAR OF AGE

**ABSTRACT: Background.** The development of the surgical techniques of hepatic division has made that the young age (less than one year old) is no longer considered a risk factor in the pediatric liver transplant (TH).

**Aim.** To show our experience with the TH in children younger than one year, comparing these results with the rest of the series and in second place to analyze if a bigger experience improves the results of the TH in this group of patients.

**Methods.** 44 patients that received a TH with less than a year of age are reviewed. Among them, 27 were in the last five years. The survival indexes of the graft and the patient are determined at 1, 5 and 10 years comparing them with the rest of the series.

**Correspondencia:** Fco. Javier Murcia Zorita, C/ Océano Artico 7, Tres Cantos, 28760 Madrid.

\*Presentado en el XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Santander, 24 al 27 de mayo del 2000.

**Results.** The grafts and patients survival was slightly inferior in the less than one year old, although in the last five years it improved 71.4% vs 82.1% at one year follow-up, and 61.9 in front of 74.5% at five years. The clinical situation of the patients that were transplanted before the year of life was worse: 43% (UNOS III, IV) in front of 13.1% in the same stadiums in the rest of the serie. In the younger patients, 54% of the grafts were reduced, versus 21% in the older. There were not a higher rate of complications in the young group.

**Conclusions.** In spite of the difficulties of the TH in children younger than one year of age, the results are not very different from those obtained in the rest of the patients. In these results the experience of the transplant center have a great influence.

**KEY WORDS:** Liver transplantation; Survival; Long-term follow-up.

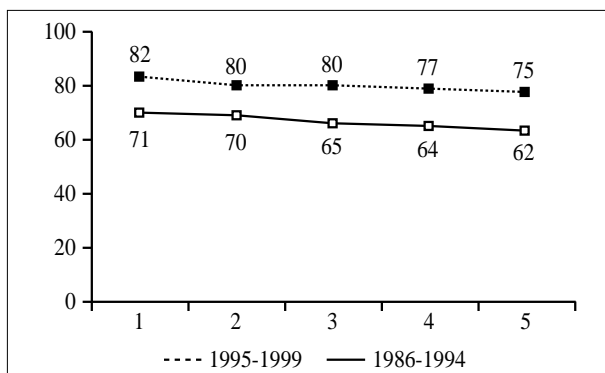
## INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas el trasplante hepático (TH) es aceptado universalmente como el tratamiento de elección para los niños con una enfermedad hepática terminal<sup>(1, 2)</sup>. Durante estos años, a pesar de los progresos en las técnicas de preservación de órganos, modificaciones de las técnicas quirúrgicas<sup>(3-6)</sup>, la aparición de nuevos inmunosupresores y la introducción de nuevas pautas de profilaxis anti-infecciosa, entre otros, siguen considerándose algunos factores preoperatorios de riesgo o de mal pronóstico<sup>(7)</sup>. La repercusión de la edad en el momento del trasplante ha sido ampliamente discutida con resultados contrapuestos<sup>(8-10)</sup>. Algunos autores consideran que en esta discrepancia tiene gran trascendencia la «curva de aprendizaje», sobre todo cuando nos referimos a los trasplantes realizados en pacientes menores de un año.

El motivo de este estudio es presentar nuestros resultados en el tratamiento de estos pacientes trasplantados y analizar la influencia de nuestra mayor experiencia en el uso de técnicas de reducción hepática, donante vivo y técnicas vasculares microquirúrgicas en los resultados obtenidos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Desde enero de 1986 hasta diciembre de 1999 hemos realizado un total de 269 trasplantes hepáticos consecutivos



**Figura 1.** Curvas de supervivencia actuarial del paciente en niños menores de un año.

en 215 niños cuya edad media era de cinco años y medio (rango: 3 meses-18 años), con un seguimiento medio de 41 meses (rango: 0-154 meses).

Seleccionamos dos grupos de pacientes que analizamos comparativamente entre sí: Grupo A, formado por los 44 niños que recibieron un primer trasplante hepático antes de haber cumplido el año de edad; y el grupo B, formado por 171 pacientes que fueron trasplantados con una edad superior. Determinamos la supervivencia actuarial tanto del injerto como del paciente mediante el método de Kaplan Meier en ambos grupos.

Determinamos la influencia sobre dichos resultados de diferentes factores de riesgo pre, intra y postoperatorios, como la enfermedad de base que motivó el TH, edad y situación clínica previa al TH clasificándola de acuerdo al sistema de receptores UNOS. Otras variables también analizadas fueron el tipo de injerto hepático trasplantado, así como el tipo y la incidencia de complicaciones postrasplante (bilíares, vasculares, disfunción primaria del injerto y enfermedad linfoproliferativa -PTLD-).

Concluimos el estudio realizando el análisis comparativo de la supervivencia de estos pacientes menores de un año, con relación al momento del trasplante (antes y después de 1995).

Analizamos estos parámetros mediante los siguientes métodos estadísticos: curvas de supervivencia actuarial del paciente y del injerto. Las comparaciones estadísticas entre los datos de supervivencia eran realizadas mediante test no paramétricos de log-rank (Mantel Cox).

## RESULTADOS

La supervivencia actuarial de nuestros pacientes trasplantados con menos de un año de edad a 1,5 y 10 años fue del 78,73% y 68% (Fig. 1), y la del injerto fue del 57,53% y 53%, respectivamente; mientras que en el grupo de pacientes trasplantados con más de un año la supervivencia del paciente y del injerto fue de 84%, 80%, 79% y 71%, 65%, 65%, respectivamente.

**Tabla I** Indicaciones de trasplante hepático pediátrico

Diagnóstico	Total Nº	> 1 año Nº (%)	< 1 año Nº (%)
Atresia biliar	88	58 (34)	30 (68,2)
Déficit de alfa-1 antitripsina	16	14 (8,2)	2 (4,5)
Síndrome de Alagille	16	16 (9,3)	
Fallo hepático fulminante	14	10 (5,8)	4 (9,1)
Enfermedad de Byler	17	16 (9,3)	1 (2,3)
Tirosinemia	7	7 (4,1)	
Colestasis criptogénica	4	3 (1,7)	1 (2,3)
Hepatitis autoinmune	7	4 (2,3)	3 (6,8)
Tumor hepático	5	4 (2,3)	1 (2,3)
Miscelánea	41	39 (18,3)	2 (4,6)
Pacientes totales	215	171	44

**Tabla II** Situación clínica en el momento del trasplante

Estadio UNOS	Total Nº (%)	> 1 año Nº (%)	< 1 año Nº (%)
UNOS 4	46 (18,5)	10 (5,8)	8 (18)
UNOS 3	41 (16,5)	16 (9,3)	11 (25)
UNOS 2	25 (10)	23 (13,4)	3 (7)
UNOS 1	137 (55)	122 (71,4)	22 (50)

*Estadio 4: ingresado en UCI. Estadio 3: continuamente hospitalizado. Estadio 2: en casa con atención médica constante. Estadio 1: en casa con funcionalidad mantenida.*

La edad media fue de 7 meses (rango: 4-11 m); cinco pacientes fueron trasplantados sin haber cumplido los 6 meses de edad.

La atresia de vías biliares extrahepática fue la indicación más frecuente de TH en ambos grupos, 30 (68%) pacientes de un año, siendo en 58 (34%) pacientes mayores. El resto de las indicaciones lo podemos observar en la tabla I.

Ocho pacientes (18%) y 11 (25%) menores de un año fueron clasificados en estadio UNOS IV y III, respectivamente, versus 10 (5,8%) y 16 (9,3%) del otro grupo. La situación clínica de los niños trasplantados de acuerdo a la clasificación UNOS se puede apreciar en la tabla II.

En el grupo de niños menores de un año se utilizaron injertos hepáticos reducidos en 24 (54%) ocasiones frente al 21% en los mayores de un año.

En los últimos cinco años hemos trasplantado 27 niños menores de un año y la supervivencia actuarial de los pacientes a uno y cinco años fue del 82,1% y 74,5%; mientras que fue del 71,4% y 61,9%, respectivamente, la de los que fueron trasplantados antes del año 1995.

Entre las complicaciones precoces, la disfunción primaria del injerto (PNF) en seis casos fue la más frecuente, seguida

de la trombosis de la arteria hepática en cuatro pacientes; sólo una de ellas se produjo en los últimos cinco años. Las complicaciones tardías más frecuentes fueron PTLD 4 (9%) casos y las complicaciones biliares tardías en 2 (4,5%) pacientes.

## DISCUSIÓN

En la década de los 80, algunos centros<sup>(8, 11)</sup> consideraban la edad y el peso<sup>(12)</sup> (menores de un año o inferior a 10 kilogramos), sino como una contraindicación formal, sí como un factor de mal pronóstico, puesto que se incrementaban notablemente los índices de morbi-mortalidad en estos pacientes.

Todo ello asociado a la escasez de donantes adecuados, ha impulsado el desarrollo de técnicas quirúrgicas (reducción hepática, utilización de injertos de donante vivo, etc.) con el fin de solventar dichas dificultades, con lo que se ha incrementado recientemente el número de pacientes que reciben un hígado trasplantado por debajo de esta edad.

En nuestra serie de 215 pacientes trasplantados, un 44% lo fueron por debajo del año de vida. Dicho grupo de pacientes supone el 37% de nuestros pacientes trasplantados en los últimos cinco años y, aún más, cada vez existen más indicaciones de TH en pacientes más pequeños (cinco pacientes recibieron un TH antes de los 6 meses de vida).

La etiología es diferente en estas edades, predominando la ABE (68%/34%) y el fallo hepático agudo, siendo excepcional el TH por otras causas que son frecuentes en otras edades pediátricas.

El predominio de la ABE podría ser explicado puesto que, como otros autores<sup>(11, 13)</sup>, el fallo hepatocelular de los pacientes con ABE que no restablecieron flujo biliar tras la portoenteroanastomosis o fueron diagnosticados tardíamente, se produce inexorablemente antes de los 2 meses de vida y, por lo tanto, muchos de estos pacientes van a ser trasplantados precozmente<sup>(10)</sup>.

No hemos encontrado una influencia significativa de los diferentes factores de riesgo estudiados sobre la supervivencia a medio y largo plazo de estos pacientes<sup>(14)</sup>; sin embargo, sí hemos constatado que han sido trasplantados en peor situación clínica (43% frente al 15%), utilizando, dada la escasez de donantes adecuados, un mayor porcentaje de injertos hepáticos reducidos.

A diferencia de otros autores, no hemos encontrado un aumento significativo de las complicaciones vasculares. Sin embargo, hemos comprobado un mayor número de disfunciones primarias del injerto (13%-3%) sin encontrar una relación entre este aumento de la incidencia y la utilización de injertos hepáticos enteros en pacientes menores de un año<sup>(15)</sup>.

Las diferencias de supervivencia relacionadas con la edad existentes no han sido significativas, pero cuando investigamos dichas diferencias en los pacientes que recibieron un TH antes del año de vida en los diferentes períodos de tiempo estudiados, observamos una mejoría significativa ( $p =$

0,0286) en aquéllos que fueron trasplantados durante los últimos cinco años.

## CONCLUSIONES

Nuestra mayor experiencia ha mejorado los índices de supervivencia en todos los grupos de pacientes, disminuyendo simultáneamente el número de complicaciones derivadas directamente del TH.

Sin embargo, este grupo de pacientes que cada vez es más numeroso, requiere una especial atención médico-quirúrgica, pero no por ello empeora su pronóstico, sobre todo en centros con amplia experiencia en TH pediátrico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Starzl TE, Esquivel C, Gordon R, Todo S. Pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 1987;**19**(4):3230-3235.
2. Reyes J, Mazariegos GV. Pediatric transplantation. *Surg Clin North Am* 1999;**79**(1):163-189.
3. Otte JB, De Ville Goyet J, Sokal E y cols. Size reduction of the donor liver is a safe way to alleviate the shortage of size-matched organs in pediatric liver transplantation. *Ann Surg* 1990;**211**(2):146-157.
4. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y y cols. Living related liver transplantation in children. *Am J Surg* 1994;**168**(1):41-48.
5. Broelsch CE, Burdelski M, Rogiers X y cols. Living donor for liver transplantation. *Hepatology* 1994;**20**(Pt 2):49S-55S.
6. López Santamaría M, Vázquez J, Gámez M y cols. Impact of liver reduction techniques on waiting list mortality in pediatric patients. *Transplant Proc* 1995;**27**(4):2292.
7. Sieders E, Peeters PM, Ten Vergent EM y cols. Analysis of survival and morbidity after pediatric liver transplantation with full-size and technical-variant grafts (see comments). *Transplantation* 1999;**68**(4):540-545.
8. Esquivel CO, Koneru B, Karrer F y cols. Liver transplantation before 1 year of age. *J Pediatr* 1987;**110**(4):545-548.
9. Cox KL. Recent advances in pediatric liver transplantation. *West J Med* 1993;**158**(2):178.
10. Woodle ES, Millis JM, So SK y cols. Liver transplantation in the first three months of life. *Transplantation* 1998;**66**(5):606-609.
11. Andrews W, Sommerauer J, Roden J, Andersen J, Conlin C, Moore P. 10 years of pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1996;**31**(5):619-624.
12. Cacciarelli TV, Esquivel CO, Moore D y cols. Factors affecting survival after orthotopic liver transplantation in infants. *Transplantation* 1997;**64**(2):242-248.
13. Goss JA, Shackleton CR, McDiarmid SV y cols. Long-term results of pediatric liver transplantation: an analysis of 569 transplants. *Ann Surg* 1998;**228**(3):411-420.
14. Van der Werf WJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ y cols. Infant pediatric liver transplantation results equal those for older pediatric patients. *J Pediatr Surg* 1998;**33**(1):20-23.
15. Jara P, Hierro L, Díaz MC y cols. Comparative results of reduced-size and whole liver transplantation in small children. *Transplant Proc* 1997;**29**(1-2):436-438.