

Factores pronósticos del trasplante hepático pediátrico. Análisis multivariante*

M. López Santamaría¹, M. Gámez¹, J. Murcia¹, J.A. Díez Pardo¹, N. Leal¹, E. Frauca², C. Camarena², L. Hierro², A. de la Vega², M.C. Díaz², P. Jara², J. Tovar¹

¹Unidad de Trasplantes Digestivos. Hospital Universitario «La Paz». Madrid.

²Servicio de Hepatología. Hospital Universitario «La Paz». Madrid.

RESUMEN: El trasplante hepático (TH) fue aceptado como procedimiento terapéutico convencional hace menos de 20 años. Por tanto, el pronóstico a largo plazo de los enfermos trasplantados, especialmente los niños es aún desconocido. **Objetivo.** Analizar factores de riesgo independiente asociados con una menor supervivencia del injerto y de los enfermos en una serie de 292 TH realizados en 234 niños durante un período de 15 años. **Material y métodos.** 1. Análisis univariante de supervivencia del injerto y enfermos en 45 variables relacionadas con el estado pretrasplante, técnica quirúrgica y circunstancias del donante (supervivencia por el método de Kaplan-Meier y comparaciones por el test de log-rank). 2. Introducción de aquellas que en el análisis univariante tienen significación ($p < 0,1$) en un modelo logístico de efectos proporcionales; selección de las que son independientes mediante un proceso de eliminación progresiva (backward) y estimación en ellas del riesgo relativo (odds ratio) e intervalo de confianza del 95%. **Resultados.** En el análisis univariante 11 variables influyen sobre la supervivencia del injerto: edad, talla normalizada (z-score) y peso del receptor, grado de urgencia, tipo de reconstrucción arterial, necesidades intraoperatorias de hemoderivados, necesidad de transfusión de plaquetas, retrasplante, TH por cirrosis (hepatitis autoinmune y criptogenética especialmente), peso del donante (< 10 kg) y época (primera: 1986-1991; segunda: 1991-1996; tercera: 1996-2000). De ellas, en el análisis multivariante 4 se asocian independientemente a una menor supervivencia del injerto (razón de verosimilitud, $p < 0,0001$): grado de urgencia del trasplante (enfermo procedente de Unidad de Cuidados Intensivos, o estadio UNOS I; riesgo relativo, RR = 2,82, IC 95% = 1,36-5,85), receptores < 3 años (RR = 3,76, IC 95% = 2,3-6,63), TH por cirrosis (RR = 2,71, IC 95% = 1,19-6,18) y época del TH (RR de primera y segunda épocas respecto de la tercera, respectivamente, de 3,93 y 2,81). Utilizando la época del TH no como variable sino como criterio de estratificación, se obtienen las restantes mismas tres variables independientes. Respecto a la supervivencia de los enfermos, el TH en niños < 3 años (RR = 2,34, IC 95% = 1,04-5,33), la necesidad de retrasplante (RR = 2,81, IC% = 1,40-5,85) y la época son las variables independientes asociadas a un peor pronóstico. **Conclusiones.** El TH en niños pequeños se asocia a un riesgo incrementado de pérdida del injerto o muerte del enfermo. La experiencia del centro en TH

pediátrico mejora el resultado (más supervivencia del enfermo) y la eficacia del procedimiento (menos necesidad de retrasplante).

PALABRAS CLAVE: Trasplante hepático pediátrico; Bipartición hepática; Trasplante de donante vivo; Factores pronósticos.

PROGNOSTIC FACTORS IN PEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION. A MULTIVARIATE ANALYSIS

ABSTRACT: Aim. To analyze independent risk factors associated with poor graft and patient survival in a series of 292 pediatric liver transplants (PLT) performed in 234 children during a 15 years period. **Material and methods.** 1. Univariate graft and patient survival analysis in 45 variables related to pretransplant patient status, surgical technique and donor conditions. 2. Variables found with univariate analysis to be associated with outcome were entered into a stepwise backward proportional hazard model (Cox), to determine independent prediction of outcome. **Results.** 11 variables influence the graft survival: recipient age, z-score recipient height, UNOS status, recipient and donor weight, transplant for immune hepatitis, platelet transfusion during the transplant, blood index > 4 during the surgery, type of arterial reconstruction, retransplantation and era of the trasplant (first er: 1986-1990; 2nd. era: 1991-1995; 3th. era: 1996-2000). Four of those variables are independent in the multivariate analysis: UNOS 1 status (Odds Ratio, OR = 2,82, 95% confidence interval = 1,36-5,85), recipient < 3 years (OR = 3,76, 95% CI = 2,13-6,63), transplants for autoimmune hepatitis and era (OR of first and second versus third era respectively 3,93 and 2,81). The independent variables influencing the patient survival were: children receiving more than one graft, children less than 3 years old and transplant era. **Conclusions.** Liver transplant in small children is associated with an increased risk of graft loss and patient dead. The experience of the hospital in pediatric liver transplantation improves the results, particularly in small children.

KEY WORDS: Pediatric liver transplantation; Grafting liver; Prognosis; Pediatrics.

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

*Presentado en el XL Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Sevilla, 16-19 de mayo de 2001.

Recibido: Mayo 2001

Aceptado: Diciembre 2002

INTRODUCCIÓN

Los buenos resultados obtenidos con el trasplante hepático (TH) en las dos últimas décadas han mejorado el pronóstico de las enfermedades que cursan con daño hepático

Tabla I Variables seleccionadas

<i>Datos del donante</i>	<i>Diagnóstico o estado del receptor</i>	<i>Datos del trasplante</i>
1. Peso	17. Cirrosis	31. Isquemia fría
2. Causa de muerte	18. Atresia biliar	32. Fase anhepat.
3. Edad	19. Fallo hepático	33. Duración cirugía
4. Sexo	20. Metabólica	34. Volemias transf.
5. Grupo sanguíneo	21. Edad al Tx	35. Plaquetas
6. Tiempo estancia UVI	22. Peso al Tx	36. Época
7. Hipoxia	23. Z score de peso	37. Compatibilidad de grupo sanguíneo
8. Uso antibióticos	24. Z score de talla	38. Tipo de reconstrucción arterial
9. Drogas inotropas	25. Estadío UNOS	39. Hígado entero vs Injerto reducido
10. Anemia aguda	26. Protrombina	40. Donante vivo
11. Sodio	27. Bilirrubina	41. Hígado dividido o split
12. Variantes arteriales	28. Cirugía previa	42. Conservación v. .Cava receptor
13. Equipo extractor	29. S. polisplenia	43. Primer trasplante vs retrasplante
14. Inestabilidad hemodinámica	30. Sexo	44. Número de injertos.
15. Donante extranjero		45. Tipo cierre de pared
16. Extrac. multiorg.		

irreversible y enfermedad hepática terminal en el niño⁽¹⁾. No obstante, el TH sigue siendo un procedimiento terapéutico complejo, con una mortalidad y morbilidad a corto, medio y largo plazo importante⁽²⁾. A diferencia de lo que ocurre en adultos⁽³⁾, los factores de riesgo que influyen sobre la supervivencia del injerto y la de los enfermos en el niño son poco conocidos, siendo escasos y poco rigurosos los trabajos que en el ámbito pediátrico abordan estos aspectos⁽⁴⁾. El propósito de este trabajo es cubrir esta importante laguna, y analizar factores pronósticos independientes de supervivencia del injerto y de los enfermos en el trasplante hepático pediátrico. Coinciden en nuestra experiencia circunstancias favorables que nos permiten abordar este tipo de análisis: el número de casos es suficiente, el tiempo de evolución de los enfermos es prolongado, y el seguimiento postrasplante se hace en el hospital, por lo que conocemos la evolución en el 100% de los casos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio incluye los primeros 292 trasplantes consecutivos de nuestra serie, realizados sobre 234 niños, y en un período de tiempo ininterrumpido de 15 años (1 de enero de 1986 a 31 de diciembre de 2000). Se han seleccionado 45 variables (Tabla I) de las que 16 se relacionan con el donante o circunstancias en las que se produce la donación, 14 con el diagnóstico o estado con el que el niño acude al trasplante, y las restantes 15 con detalles de la técnica quirúrgica.

Se ha analizado en primer lugar la supervivencia del injerto y la de los enfermos para cada una de estas variables, utilizando el análisis de supervivencia según el método de

Kaplan-Meier, y comparando las diferentes categorías mediante el test de log-rank. Las variables con significación estadística ($p < 0,1$) fueron a continuación introducidas en un modelo logístico de efectos proporcionales (modelo de Cox), para seleccionar mediante un proceso de eliminación progresiva (backward) las variables independientes que se asocian a un peor pronóstico, su riesgo relativo (odds ratio) y el correspondiente intervalo de confianza del 95%. Al igual que en el análisis univariante, se ha analizado por separado la supervivencia del injerto y la de los enfermos.

Previamente las variables continuas fueron estratificadas de acuerdo a criterios investigados en un estudio preliminar. Mostramos en la figura 1 el correspondiente a la edad al trasplante, en el que se aprecia la conveniencia, de acuerdo a los resultados de nuestra serie, de estratificarla usando una variable dicotómica y estableciendo el punto de corte a los 3 años de edad.

La experiencia del grupo y su influencia en los resultados fue analizada considerando tres períodos consecutivos de 5 años cada uno (primera época: 1 de enero de 1986 a 31 de diciembre de 1990; segunda época: de 1 de enero de 1991 a 31 de diciembre de 1995; tercera época: de 1 de enero de 1996 a 31 de diciembre de 2000). Es una estratificación artificial, pero coincide con tres períodos por los que ha atravesado el programa; un primer período caracterizado por el uso casi exclusivo de técnicas convencionales de trasplante hepático (injerto de hígado completo); una segunda época en la que se practica electivamente técnicas de reducción hepática ex vivo (injertos reducidos), y una tercera época en la que se oferta rutinariamente a nuestros enfermos el trasplante de donante vivo y la bipartición hepática, en su modalidad actualmente más utilizada, la técnica del split in

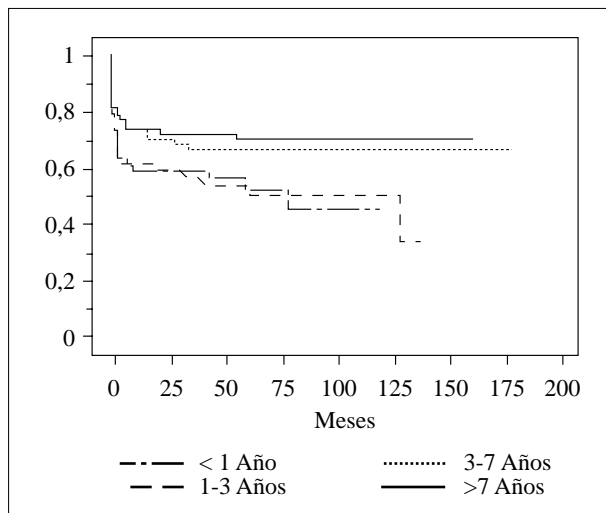


Figura 1. Análisis de supervivencia del injerto según la edad al trasplante.

situ, técnicas que en el último año han representado el 40% del total de nuestra actividad.

RESULTADOS

De los 234 niños trasplantados, 51 fallecieron y 183 viven. Ciento diez injertos se perdieron por retrasplante o muerte del enfermo, y los restantes 182 permanecen funcionantes en la actualidad. La supervivencia (método actuarial) a 3 meses, 6 meses, 1 año, 3 años, 5 años, 10 años y 15 años de los niños trasplantados es de 87%, 84%, 83%, 80%, 78%, 77% y 73%, respectivamente, y la correspondiente a los injertos, en los mismos períodos de tiempo de 73%, 70%, 68%, 65%, 63%, 60% y 57%, respectivamente.

La edad de los receptores fue de 3,6 años de mediana (rango: 4 meses-19 años). De los 292 trasplantes, el injerto fue de hígado entero en 183 casos, procedente de hepatectomía ex vivo en 91, de donante vivo en 10 y de bipartición en 9 (tres con la técnica ex vivo y 6 con la técnica *in situ*).

Supervivencia del injerto

En el análisis univariante 11 variables se asocian a un peor pronóstico (Tabla II): trasplantes en niños menores de 3 años, en niños de talla inferior a dos desviaciones estándar de la que les corresponde, trasplantes por cirrosis de etiología autoinmune o criptogénica, los trasplantes urgentes (estadios UNOS 1, es decir, con el enfermo procedente de la Unidad de Cuidados Intensivos), trasplantes en receptores de peso inferior a 20 kg, trasplantes en los que el donante tiene un peso inferior a 10 kg; trasplantes en los que es preciso transfundir plaquetas, o en los que se trasfunde más de 4 volemias estimadas de hemoderivados (1 volemia estimada en ml = pe-

Tabla II Factores de riesgo de supervivencia del injerto. Análisis univariante

Variable	Factor de riesgo	Valor p
Edad del receptor	Edad < 3 años	0,0023
Talla normalizada	< -2 desviaciones típicas	0,0746
Diagnóstico	Cirrosis autoinmune	0,0042
Grado de urgencia	Estadios UNOS 1	0,0001
Peso del receptor	Peso < 20 kg	0,0112
Peso del donante	Peso < 10 kg	0,0742
Trasfusión de plaquetas	Sí	0,0046
Trasfusión de hemoderivados	> 4 volemias estimadas	0,0849
Reconstrucción arterial	Heterotópica	0,0001
Retrasplantes	Sí	0,0429
Época del trasplante	Primera y segunda	0,0016

Tabla III Factores de riesgo de supervivencia del injerto

Variable	Riesgo relativo	Intervalo c. 95%
UNOS I ¹	2,82	1,36-5,86
Receptor < 3 años	3,76	2,13-6,63
Trasplante por cirrosis ²	2,71	1,19-6,18
Época del trasplante		
-1 ^a vs 3 ^a	3,93	2,56-7,02
-2 ^a vs 3 ^a	2,81	1,24-5,12

¹UNOS I: enfermo procedente de la Unidad de Cuidados Intensivos
²Hepatitis autoinmune y cirrosis criptogénica

so en kg x 80); casos en los que la reconstrucción arterial no es ortotópica; retrasplantes; y época en la que se realiza el trasplante (primera y segunda época vs tercera).

De estas once variables, sólo cuatro son independientes en el análisis multivariante y se asocian a una menor supervivencia del injerto: trasplantes en situación de urgencia, trasplantes en receptores de menos de tres años, trasplantes por cirrosis (de etiología fundamentalmente autoinmune), y la época en la que se realiza el trasplante. La tabla III muestra los riesgos relativos asociados a cada una de estas variables y sus correspondientes intervalos de confianza.

Supervivencia del enfermo

En el análisis univariante las variables que influyen son las mismas que en el caso de la supervivencia del injerto a excepción de 3 (z-score de talla, uso de donantes de peso inferior a 10 kg, y necesidad de transfusión de plaquetas), que carecen de significación estadística.

En el análisis de regresión logística los factores de riesgo independientes que influyen negativamente sobre la supervivencia de los enfermos son tres (Tabla IV): niños que reciben más de un injerto (necesidad de retrasplante),

Tabla IV Factores de riesgo en la supervivencia de los enfermos

Variable	Riesgo relativo	Intervalo c. 95%
Receptor < 3 años	2,34	1,04-5,33
Necesidad de trasplante	2,81	1,40-5,33
Época del trasplante		
- 1ª vs 3ª	2,73	1,51-5,73
- 2ª vs 3ª	1,42	0,72-3,70

trasplantes en receptores menores de tres años de edad, y época del trasplante, principalmente y a diferencia de lo que ocurre en el caso del injerto, de la primera respecto de la tercera, puesto que aunque en la primera época el riesgo relativo está igualmente incrementado, su correspondiente intervalo de confianza no permite apoyar este resultado.

Siendo la época y la edad al trasplante (Fig. 1) las dos únicas variables independientes que influyen simultáneamente sobre la supervivencia del injerto y la de los enfermos, se incluye a continuación un estudio más detallado sobre ambas variables.

Época del trasplante y diferencial entre la supervivencia del injerto y de los enfermos

Durante la primera y segunda época (Fig. 2), la diferencia entra ambos valores es muy elevada, estando en algunos casos por encima de 20 puntos porcentuales (supervivencia al año de 83,5% de los enfermos vs 63,2% de los injertos en la segunda época, ver figura 2). En la tercera época se reduce la diferencia entra uno y otro valor, estando siempre por debajo de 9 puntos porcentuales. Las implicaciones de estos resultados serán comentadas más adelante.

Influencia de la época y edad al trasplante sobre la supervivencia del injerto y de los enfermos

Se ha analizado la supervivencia del injerto (Fig. 3) entre niños menores y mayores de tres años, estratificando de acuerdo con la época en que fue realizado el trasplante. Los resultados son sensiblemente peores en el grupo de niños más pequeños durante la primera y segunda época, diferencia que no es ya significativa a partir de la tercera (supervivencia del injerto al año de 75% para los trasplantes en niños menores de 3 años vs 88% en mayores de 3 años; $p = 0,1123$).

Realizado el mismo análisis sobre la supervivencia de los enfermos (Fig. 4), sólo existen diferencias significativas en la primera época, en donde los resultados en el grupo de niños más pequeños son además pobres (44% de supervivencia al año de los enfermos menores de 3 años). A partir de la segunda época no se observan diferencias significativas entre uno y otro grupo de edad (segunda época: supervivencia al año de 80% en menores de 3 años vs 85% en mayores de 3 años; tercera época, supervivencia al año de 87% en menores de 3 años vs 94% en mayores de 3 años).

COMENTARIOS

El TH generalmente se indica en niños en los que por su enfermedad se estima que la esperanza de vida es prácticamente nula a los 6 meses; el análisis de supervivencia del enfermo mide, por tanto, la efectividad del procedimiento en la consecución del objetivo buscado (prolongar la vida). El análisis de supervivencia del injerto, por el contrario, estima el coste o rendimiento, expresado en función del número de injertos que hay que utilizar⁽⁵⁾. Además de ser conceptos dife-

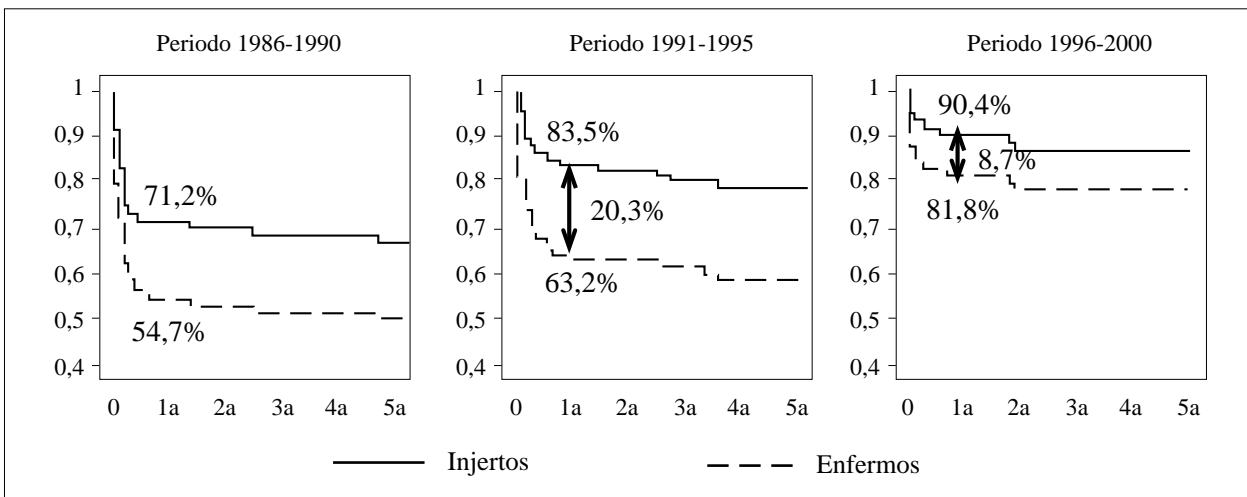


Figura 2. Evolución bifásica de los resultados. En la segunda época (1991-1995) se consigue una importante mejoría de la supervivencia de los enfermos, gracias a una elevada tasa de trasplantes; la diferencia entre supervivencia del injerto y de los enfermos es de 20,3% al año. En la tercera época mejora la supervivencia de los injertos, reduciéndose la diferencia a 8,7%.

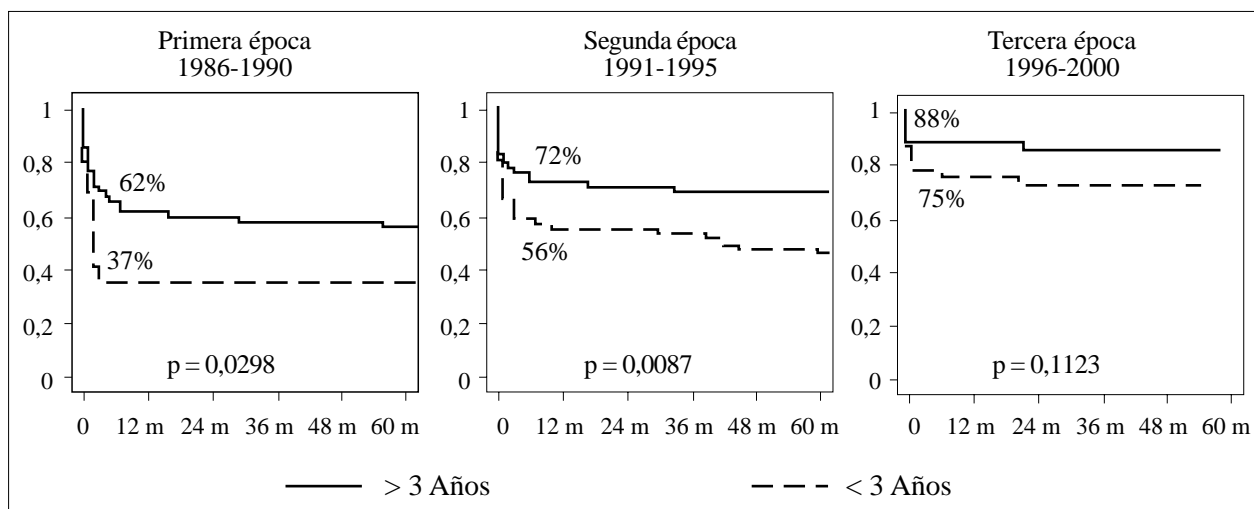


Figura 3. Supervivencia del injerto según la edad y la época del trasplante.

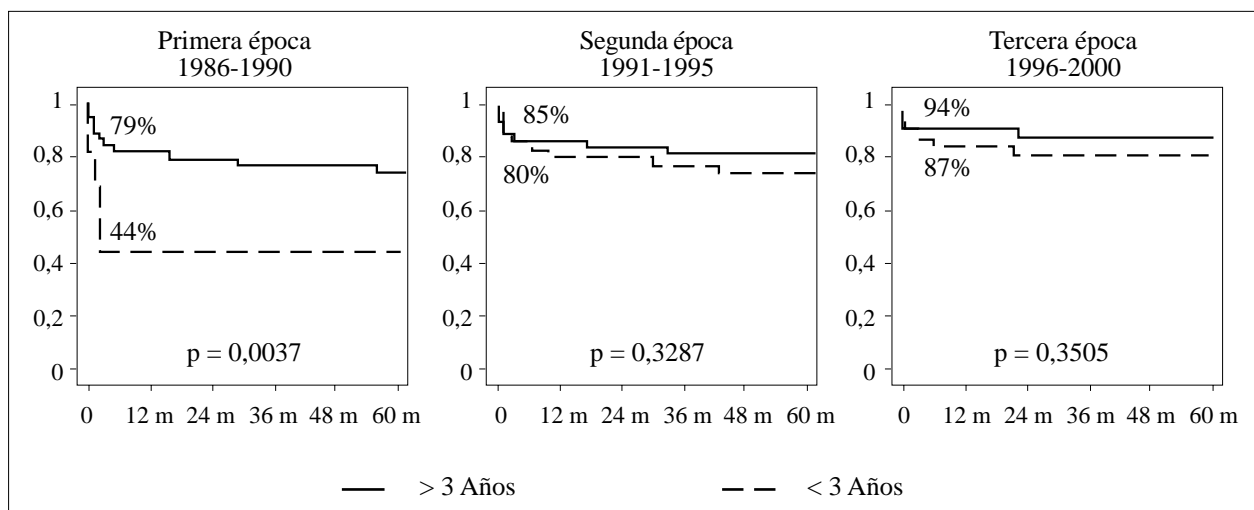


Figura 4. Supervivencia de los enfermos según la edad y la época del trasplante.

rentes, con frecuencia los factores pronósticos que los afectan (en términos de análisis de supervivencia), no han de ser necesariamente coincidentes^(4,5).

En nuestra serie hay dos variables que influyen simultáneamente sobre la supervivencia del injerto y la de los enfermos: la época y la edad a la que se realiza el trasplante. La primera cuantifica en qué medida la experiencia del grupo influye sobre los resultados, mientras que la segunda proporciona información sobre la dificultad del procedimiento, ya que los niños más pequeños tienen asociada una tasa de complicaciones técnicas más elevada, y necesitan con más frecuencia del uso de técnicas alternativas de trasplante (hepatectomía ex vivo, donante vivo, bipartición, etc.). Aunque la mayor experiencia del grupo produce una mejoría continua en todos los parámetros

(supervivencia del injerto y de los enfermos), como se desprende de los resultados mostrados en la figura 2, en nuestra serie esta mejoría ha seguido un proceso bifásico. En una primera fase (segunda época), mejora sobre todo la supervivencia de los enfermos, mientras que la mejoría de los injertos, que también ocurre, no se produce de forma paralela. La diferencia entre la supervivencia del injerto y los enfermos al año en dicho período es superior al 20%, lo que indica una elevada contribución de los retrasplantes a la mejoría en la supervivencia de los enfermos. En la segunda fase (tercer período), quien mejora, sobre todo, es la supervivencia de los injertos, siendo mucho menor la contribución del trasplante a la mejoría en la supervivencia de los enfermos. En la primera fase el grupo se hace eficaz, ya que se consigue que mueran menos niños, y la

segunda es también eficiente, ya que lo hace a un menor coste, si se mide por el número de injertos que hay que utilizar. La mejoría en los resultados, tanto en términos de supervivencia del injerto y de los enfermos (Figs. 3 y 4) se consigue en nuestra serie, especialmente sobre el grupo de niños más pequeños. Así, durante la tercera época, la supervivencia del injerto en los niños menores de tres años es más del doble que la inicial (37% vs 75% al año), mejorando además la supervivencia de los enfermos en este grupo de edad en más de 40 puntos porcentuales (44% vs 87% al año). Esto es importante, ya que lo establece la diferencia en los programas de trasplante hepático pediátrico no son los resultados globales sino los obtenidos en los niños más pequeños, precisamente los más complejos y difíciles de trasplantar.

En conclusión, en el TH la poca experiencia del grupo en trasplante pediátrico y el trasplante en niños muy pequeños son variables independientes que se asocian con un riesgo incrementando bien de pérdida del injerto bien de muerte del enfermo. No obstante, la experiencia del hospital en TH pediátrico mejora ambos parámetros (supervivencia del injerto y supervivencia de los enfermos), especialmente en el grupo de niños más pequeños. En nuestra opinión, y basados en este estudio, los niños muy pequeños debieran ser trasplanta-

dos exclusivamente en hospitales con amplia experiencia en trasplante hepático pediátrico⁽⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Migliazza L, López-Santamaría M, Murcia J y cols. Long-term survival expectancy after liver transplantation in children. *J Pediatr Surg* 2000;**35**(1):5-8.
2. López-Santamaría M, Gámez J y cols. Trasplante hepático pediátrico: los enfermos son ahora diferentes y los problemas también son distintos. *Cir Pediatr* 1999;**12**:75-79.
3. Ploeg RJ, D'Alessandro A, Knechtle S y cols. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1993;**56**(4):807-813.
4. Sieders E, Peeters P, Ten Verget E y cols. Prognostic factors for long-term actual patient survival after orthotopic liver transplantation in children. *Transplantation* 2000;**70**(10):1448-1453.
5. Cacciarelli T, Dvorchick I, Mazariegos G y cols. An analysis of pretransplantation variables associated with long-term allograft outcome in pediatric liver transplant recipients receiving primary tacrolimus (FK 506) therapy. *Transplantation* 1999;**68**(5):650-655.
6. Edwards EB, Roberts JP, McBride N, Schulak J, Hunsicker L. The effect of the volume of procedures at transplantation centers on mortality after liver transplantation. *N Engl J Med* 1999;**341**(27):2049-2053.