

Necesidad de la bipartición hepática o split en el trasplante en niños

A.M. Andrés, M. López Santamaría, L. Burgos, F. Hernández, J.L. Encinas, S. Barrena, M. Miguel, N. Leal, L. Martínez, M. Gámez, J. Murcia, E. Frauca*, P. Jara*, J.A. Tovar

Departamento de Cirugía Pediátrica. Unidad de Trasplante Infantil. *Servicio de Hepatología Infantil. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

RESUMEN

Objetivo. Analizar el beneficio del trasplante hepático (TH) con la bipartición adulto-niño.

Pacientes /métodos. 1) Análisis de la mortalidad pretrasplante calculadas sobre 228 inclusiones a TH (enero 2004-diciembre 2008). 2) Impacto de las técnicas alternativas (donante vivo/bipartición) en la mortalidad pretrasplante de nuestros enfermos. 3) Análisis de los resultados de 33 biparticiones que dieron lugar a 66 trasplantes (1994-2008).

Resultados. Referida por 1.000 enfermos y año de exposición, la mortalidad pretrasplante fue de 110 en niños mayores de 5 años, 180 en niños de 2 a 5 años, 90 en niños entre 1 y 2 años, y 510 en menores de 1 año ($p<0,05$ respecto a restantes grupos). 36/66 injertos divididos fueron implantados por nuestro grupo. Cinco se perdieron, 3 por retrasplante, 2 por fallecimiento. La supervivencia actuarial a 10 años fue 94,5% (enfermos) y 85,1% (injerto). Los 30 injertos restantes fueron trasplantados en otros hospitales, de los que 4 se perdieron precozmente. En el periodo incluido en el estudio, el 85,4% de los niños entre 1-2 años recibió un injerto de donante vivo o bipartición, frente al 59,9% en el grupo de niños menores de un año.

Conclusión. Nuestros resultados justifican éticamente la bipartición adulto-niño. Aunque influyen otros factores, es evidente el beneficio de las técnicas alternativas en el grupo de niños entre 1-2 años. Una tasa de utilización de hasta 60% de las mismas en <1 año es insuficiente para que la mortalidad pretrasplante en menores de 1 año sea comparable a la de los restantes grupos de edad.

PALABRAS CLAVE: Trasplante hepático; Bipartición; Mortalidad pretrasplante; Niños.

NEED OF HEPATIC BIPARTITION OR SPLIT IN THE TRANSPLANT IN CHILDREN

ABSTRACT

Aim. To analyze the benefits of Split (for adult and for child) in liver transplantation.

Patient/methods. 1) Analysis of the waiting list mortality estimated on 228 inclusions for transplant since January 2004 to December

2008. 2) Impact of the variant techniques (living-related donor and split) on the waiting list mortality in our patients. 3) Analysis of the outcome of 33 split livers which allowed to perform 66 transplants (1994-2008).

Results. Estimated as number of patients by 1,000 candidates by year of exposure, the waiting list mortality was 110 in children older than 5 year old, 180 in children from 2 to 5 year-old, 90 in children between 1 and 2 year-old and 510 in younger than 1 year ($p<0.05$ for the last group). 36/66 split grafts were implanted by our group. Five grafts were lost, 3 due to retransplantation and 2 due to death. Overall patient/graft survival after 10 years of follow-up was 94.5% and 85.1%, respectively. The rest of the grafts ($n=30$), were used in other hospitals, and 4 were lost in the early postoperative period. Since the beginning of the study, 85.4% of children between 1 and 2 years, received a living-donor or a split graft, as only 59.9% in the younger than 1 year-old group.

Conclusion. Our results absolutely justify the ethics of split liver transplantation for an adult and a child. Despite other factors, the benefits of the variant techniques in the 1-2 year-old group are obvious. Up to 60% optimization with these techniques in children younger than 1 year would not be yet enough in order to decrease the mortality waiting list down to that of the rest of the groups.

KEY WORDS: Liver transplantation; Split; Waiting list mortality; Children.

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) pediátrico se ha convertido en una actividad institucionalizada y protocolizada en las últimas décadas. Desde el año 1986 se han realizado cerca de 1000 TH pediátricos en España, alcanzando actualmente una supervivencia que ronda el 90% y que mejora conforme aumentan los años de experiencia del centro⁽¹⁾. Sin embargo, y pese al sistema de donación de órganos español, envidiado por otros sistemas sanitarios a nivel internacional, el número de donantes resulta insuficiente para cubrir las necesidades de los pacientes en espera de un trasplante, tanto en niños como en adultos. Un problema añadido en el niño es la desproporción entre la edad y/o peso del donante y del receptor. En un estudio realizado en el Hospital La Paz, desde enero del año 2003 hasta diciembre del año 2008⁽²⁾, vimos que el

Correspondencia: Dra. Ane Miren Andrés Moreno. Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid
E-mail: aneandresmo@hotmail.com

Recibido: Mayo 2009

Aceptado: Octubre 2010

72% de los niños trasplantados en nuestro centro eran menores de dos años y el 46% menores de un año. En el mismo estudio vimos que el 76% eran menores de 10 kg, y hasta el 49% eran menores de 6 kg. Y, sin embargo, la media de edad de los donantes pediátricos en el país era superior a 7 años, lo que equivale a un peso normalizado superior a 26 kg de peso (datos ofrecidos por la Organización Nacional de Trasplantes). Estas cifras confirman el insuficiente número de donantes con el que cuenta la población pediátrica, y apremian la necesidad de buscar técnicas alternativas al injerto de hígado entero tradicional.

Este trabajo pretende demostrar que los programas pediátricos de TH de gran actividad deben integrar todas las opciones de trasplante si quieren reducir significativamente la mortalidad pretrasplante de la lista de espera. Esto incluiría dividir todos los hígados de donante cadáver en los que la bipartición sea posible, así como considerar la donación de donante vivo para receptores de corta edad, especialmente aquellos niños con atresia de vías biliares o con tumores irresecables. Dado el gran beneficio obtenido con la técnica de donante vivo⁽³⁻⁷⁾, en este artículo se analizan los beneficios de la técnica de bipartición o split en niños, en función de la mortalidad pretrasplante y los resultados postrasplante, con el fin de justificar e incentivar su uso.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Análisis de la mortalidad pretrasplante calculada sobre 228 inclusiones a TH (enero 2004-diciembre 2008): en España, la Organización Nacional de Trasplantes no dispone de datos acerca de los niños que fallecen en lista de espera para un trasplante hepático. En el Hospital Infantil La Paz se han realizado 494 trasplantes hepáticos desde el inicio del programa, lo que supone un 51% del total de los realizados en España. Por este motivo, asumimos nuestro estudio de niños fallecidos en lista de espera como representativo de la población española general. Los datos se expresan en forma de tasa, como niños fallecidos por cada mil niños en lista de espera por año de exposición.
2. Estudiamos retrospectivamente los 66 TH realizados mediante técnica split a partir de 33 hígados desde 1994-2008 en nuestro centro, analizando edad/peso del receptor, tipo de técnica y resultados.

La técnica se ha descrito previamente⁽⁸⁾.

Los criterios de selección del donante fueron más estrictos debido a que se intenta tener un hígado donante excelente para compensar los problemas derivados de la reducción hepática. Entre los criterios absolutos se incluyeron ser menor de 45 años, mantenerse hemodinámicamente estable, con soporte inotrópico moderado (entendiendo por tal con menos de dos drogas vasoactivas en el momento de la extracción), valores de las enzimas hepáticas menores del doble de los valores normales, menos de 8 días en Cuidados Intensivos, hígado de aspecto macroscópico nor-

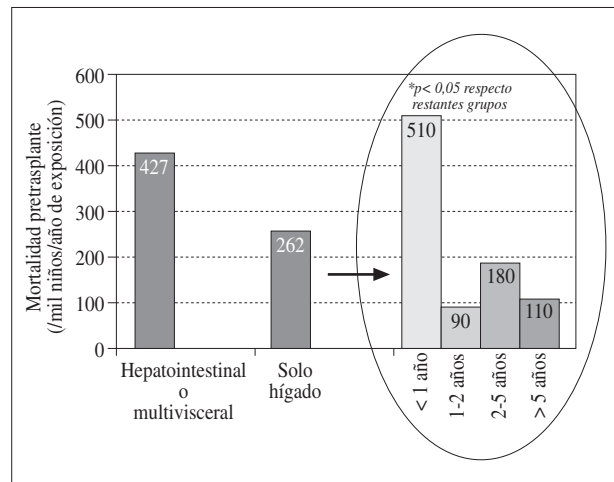


Figura 1. Mortalidad pretrasplante referida por mil niños y por año de exposición, en 228 niños candidatos a trasplante hepático en un período comprendido entre enero de 2004- diciembre de 2008.

mal, y no haber padecido el donante un traumatismo hepático mayor. Entre los criterios relativos de donación se incluyeron un índice de masa corporal menor de 30, un sodio sérico menor de 155 mEq/L y el presentar una anatomía “favorable”.

La variable considerada como “buen resultado de la técnica” fue el éxito inicial del trasplante, y este a su vez se consideró siempre que el enfermo fue dado de alta hospitalaria y con una buena función del injerto.

3. Impacto de las técnicas alternativas (donante vivo/bipartición) en la mortalidad pretrasplante de nuestros enfermos: calculamos con los datos anteriores el impacto de la bipartición en la mortalidad pretrasplante de la serie comprobando así el beneficio o perjuicio de la técnica. Añadimos en el cálculo el impacto del donante vivo para justificar o no el uso de las técnicas alternativas en general.

RESULTADOS

1. Mortalidad pretrasplante

La mortalidad pretrasplante calculada para un total de 228 niños en un período comprendido entre enero 2004 y diciembre 2008, pese a ser inferior a la de los niños que esperaban un injerto hepatointestinal o multivisceral (427 fallecidos/ por mil enfermos expuestos/ año de exposición), fue de 262 pacientes por mil enfermos por año de exposición (Fig. 1). Estratificando este dato por grupos de edad, la mortalidad pretrasplante fue de 110 en niños mayores de 5 años, 180 en niños de 2 a 5 años, 90 en niños entre 1 y 2 años y 510 en menores de 1 año, siendo la mortalidad en este último grupo significativamente mayor respecto a restantes grupos ($p < 0,05$). Estas cifras son comparables a las publicadas por OPTN/SRTR

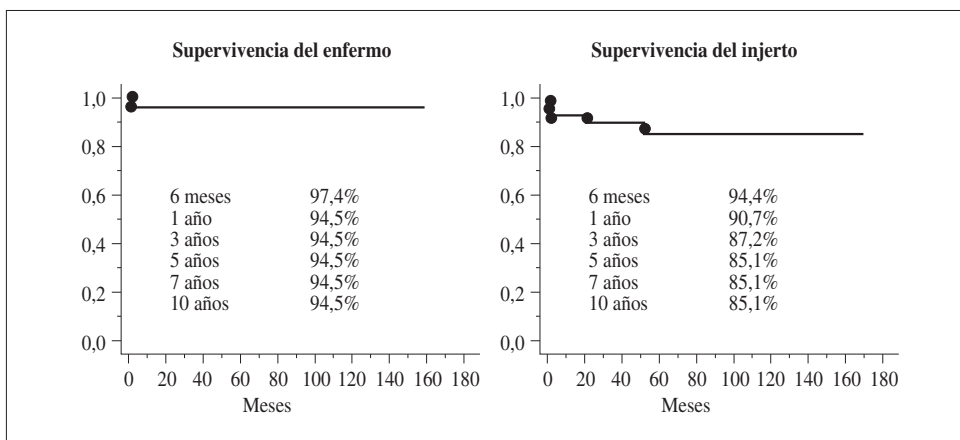


Figura 2. Supervivencia actuarial del Kaplan Meier, para el paciente (1), y para el injerto (2), en los 36 casos trasplantados mediante bipartición desde 1994 hasta 2008.

(Organ Procurement and Transplantation Network/ Scientific Registry of Transplant Recipients) en el reporte anual del año 2004, donde claramente la mortalidad era significativamente mayor en los menores de un año de forma estable desde 1997 hasta el año 2003⁽⁹⁾.

2. Resultados de la bipartición hepática

Desde 1994-2008, se realizaron en el Hospital Infantil La Paz un total de 228 trasplantes hepáticos; de ellos, 33 hígados se dividieron para realizar 66 trasplantes. La técnica utilizada fue in situ en 13 casos, ex situ en 10, y técnica mixta en otros 10. De los 66 injertos, 36 fueron implantados por nuestro grupo en niños con una edad mediana de 1,8 años (rango 0,3-11) y una mediana de peso de 9,7 kg, (rango 6,2-42). Veintisiete fueron segmentos laterales izquierdos (SLI), incluyendo el II y el III, 3 SLI extendido incluyendo el II, III y parte del IV, 3 lóbulo derecho (V, VI, VII, VIII y I), 2 full-left (I, II, III y IV) y 1 full-right (V, VI, VII, VIII). En uno de los casos se realizó, asimismo, una bipartición o split de la vena cava. El 64% de los mismos se realizaron entre 2004-2008. Diecinueve casos (53%) se realizaron en situación de urgencia, 10 por insuficiencia hepática aguda y 9 por retrasplante urgente (uno de ellos fue hepatorenal y otro un retrasplante tras un hepatointestinal en bloque). En total, 5 de los 36 injertos se perdieron, 3 por necesidad de retrasplante, 2 por fallecimiento. La supervivencia actuarial a los 10 años fue de 94,5% para el paciente, y 85,1% para el injerto (Fig. 2).

Los 30 injertos restantes fueron trasplantados en otros hospitales (Tabla I), siendo para 26 adultos y un niño, de los cuales 4 se perdieron precozmente 3 por trombosis arterial y uno por congestión venosa, todos ellos durante el período inicial (1994-2001). El resto fueron incluidos en el grupo de buenos resultados de la técnica.

Desde el punto de vista de economización de los órganos donantes, 33 hígados permitieron trasplantar teóricamente a 66 enfermos; pero en la práctica, 7 enfermos fueron retrasplantados (4 adultos, 3 niños), por lo que en realidad se usaron 40 hígados para trasplantar a 66 pacientes. Esto equiva-

Tabla I Centros en los que se implantaron 30 injertos hepáticos procedentes de la bipartición

H. Ramón y Cajal (Madrid)	10 injertos
H. 12 de Octubre (Madrid)	13 injertos
H Gregorio Marañón (Madrid)	1 injerto
H Virgen de la Arrixaca (Murcia)	1 injerto
H. Virgen de las Nieves (Granada)	1 injerto
H. La Fe (Valencia)	1 injerto
H. Clínico (Barcelona)	1 injerto
Hospital Lozano Blesa (Zaragoza)	1 injerto
Hospital Bérnago (Italia)	1 injerto

le a que por cada 100 hígados procedentes de donante cadáver se podrían trasplantar un total de 165 enfermos. De acuerdo con la Organización Nacional de Trasplantes, la tasa de retrasplante para injertos de hígado entero es del 4% en España, lo cual supone que se trasplantan 96 pacientes por cada 100 hígados disponibles. Por lo tanto, la bipartición hepática adulto-niño incrementa en un 172% el número de enfermos trasplantados con éxito (165 *versus* 96 por cada 100 donantes).

3. Impacto porcentual de la bipartición

El impacto porcentual de la bipartición en el número de niños trasplantados fue del 14,6% en menores de 1 año, 25% entre 1-2 años, 28,4% entre 2-5 años, y 12,5% en mayores de 5 años, que sumados al impacto del donante vivo, resultaron un 59,9, 85,4, 48,9 y 17,7% adicional en el total de niños trasplantados, respectivamente.

DISCUSIÓN

La técnica de split o bipartición hepática descrita originalmente por Pichlmayr en 1988⁽¹⁰⁾ permitía trasplantar a dos pacientes a partir de un solo hígado donante, generalmente un adulto y un niño y consistía en separar el hígado en dos

alrededor del ligamento falciforme, dejando las estructuras vasculares de las dos porciones del parénquima hepático intactas. Sin embargo, este procedimiento requería un tiempo de isquemia, lo cual no fue bien aceptado inicialmente, al presentar una mayor tasa de disfunción del injerto y complicaciones técnicas. En 1994, Rogiers describe una variación técnica derivada de la experiencia con el trasplante de donante vivo que consistía en dividir el hígado *in situ* durante la extracción⁽⁸⁾. Esta técnica demostró resultados comparables a los obtenidos con las técnicas convencionales. Desde entonces, numerosas series han sido publicadas, obteniendo unos resultados excelentes con mínimas complicaciones, tanto con técnicas *in situ* como *ex situ*⁽¹¹⁻¹⁶⁾.

Pese a ello, todavía hay muchos centros que prefieren realizar trasplante hepático con injerto entero, generalmente centros de adultos, por ser técnicamente más sencillo y tener más experiencia en este último, habiendo logrado muy buenos resultados⁽⁹⁾. La incidencia de complicaciones en el split, sobre todo durante la curva de aprendizaje, también ha sido descrita⁽¹⁷⁾. Nuestro propio grupo describe una discreta mayor incidencia de complicaciones biliares tanto en el split como en la técnica de donante vivo⁽²⁾. Datos de la Organización Nacional de Trasplante muestran que en España se realizaron 1.108 trasplantes hepáticos durante el año 2008 y tan solo 22 se realizaron mediante técnica de split (la mayoría en el Hospital 12 de Octubre y en el Hospital La Paz), lo que viene a ser una cifra estable desde el año 2002. En contra de lo que pudiera parecer, ambos hospitales obtuvieron muy buenos resultados con esta técnica, con una suave curva de aprendizaje^(2,18). Estos datos sugieren que aumentaría de forma considerable la oferta de hígados pediátricos si se realizara la bipartición con más frecuencia.

La mortalidad en lista de espera para trasplante hepático permanece elevada, especialmente en niños menores de 1 año, debido a la escasez de donantes, especialmente pediátricos. La legislación actual de la Organización Nacional del Trasplante no otorga preferencia a este subgrupo de la población, ya que la distribución de órganos se realiza de forma independiente para niños y adultos. Una vez el hígado es ofertado para un centro, este es quien decide si quiere compartir el hígado mediante técnica split o lo usará como injerto entero. A diferencia de otros países como Alemania, donde si no se realiza un split es necesario justificarlo ante la legislación, o en Francia, donde todos los donantes menores de 30 años se ofertan para pacientes pediátricos, en España no existe una regulación que dé preferencia a los grupos de mayor riesgo. Solo los grupos trasplantadores que incluyen programas tanto de adultos como pediátricos parecen estar implicados en el problema.

Por otro lado, como bien señalan Kim y colaboradores, al dividir un hígado en 2 injertos que proveen a un adulto pequeño y a un niño, generalmente, podría evitarse la situación de injerto excesivamente pequeño que se da en algunos adolescentes o adultos de gran tamaño que son trasplantados, y el número total de injertos disponibles podría aumentar y bene-

ficiar a todos los pacientes que se encuentran en lista de espera⁽¹⁹⁾.

La introducción de una puntuación nacional o *score* para los pacientes pediátricos que entran a formar parte de la lista de espera, como se ha realizado en otros países como EE.UU., quizá podría reestructurar el sistema y agrandar la oferta de donantes pediátricos⁽⁹⁾.

También es importante la educación de la población fomentando la aceptación de donación de órganos tras la muerte a través de campañas nacionales que sugieran la reflexión⁽²⁰⁾.

En el periodo incluido en el estudio, el 85,4% de los niños entre 1-2 años recibió un injerto de donante vivo o bipartición, frente al 59,9% en el grupo de niños menores de un año, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Esto sugiere que pese al evidente beneficio de las técnicas alternativas, una tasa de utilización de hasta 60% de las mismas en niños menores de 1 año es insuficiente para que su mortalidad pretrasplante sea comparable a la de los restantes grupos de edad.

La bipartición adulto-niño incrementa un 172% la posibilidad de realizar un trasplante con éxito, y permitiría reservar otras técnicas alternativas como el donante vivo para patologías específicas como tumores que requieren trasplantarse de forma preferente y programada.

Como conclusiones, nuestros resultados justifican éticamente la bipartición adulto-niño. La bipartición hepática debe ser la técnica de elección en todos aquellos centros que realizan trasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leal N, Encinas JL, Luis A, et al. Orthotopic liver transplantation in children younger than one year. *Cir Pediatr*. 2007; 20: 143-147.
2. Burgos L, Hernandez F, Barrena S, et al. Variant techniques for liver transplantation in pediatric programs. *Eur J Pediatr Surg*. 2008; 18: 372-374.
3. Avila LF, Luis AL, Hernandez F, et al. Liver transplantation for malignant tumours in children. *Eur J Pediatr Surg*. 2006; 16: 411-414.
4. Oliveros FH, Santamaria ML, Gamez M, et al. Comparative study between living and cadaveric donors in pediatric liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005; 37: 3936-3938.
5. Lopez-Santamaria M, de Vicente E, Gamez M, et al. Pediatric living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003; 35: 1808-1809.
6. Vazquez J, Murcia J, Gamez M, et al. Reduced-size liver transplants from cadaver and living donors: an alternative to waiting lists. *Cir Pediatr*. 1995; 8: 27-30ç
7. Vazquez J, Gamez M, Murcia J, et al. Liver transplantation of living donors: first experiences in Spain. *Cir Pediatr*. 1994; 7: 200-203.
8. Rogiers X, Malago M, Gawad KA, et al. One year of experience with extended application and modified techniques of split liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1059-1061.
9. Freeman RB, Jr., Steffick DE, Guidinger MK, et al. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant*. 2008; 8: 958-976.

10. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, et al. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)—a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir.* 1988; 373: 127-130.
11. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, et al. One hundred in situ split-liver transplantations: a single-center experience. *Ann Surg.* 2003; 238: 496-505; discussion 506-497.
12. Spada M, Gridelli B, Colledan M, et al. Extensive use of split liver for pediatric liver transplantation: a single-center experience. *Liver Transpl.* 2000; 6: 415-428.
13. Busuttil RW, Goss JA. Split liver transplantation. *Ann Surg.* 1999; 229: 313-321.
14. Oswari H, Lynch SV, Fawcett J, et al. Outcomes of split versus reduced-size grafts in pediatric liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 20: 1850-1854.
15. Deshpande RR, Bowles MJ, Vilca-Melendez H, et al. Results of split liver transplantation in children. *Ann Surg.* 2002; 236: 248-253.
16. Reyes J, Gerber D, Mazariegos GV, et al. Split-liver transplantation: a comparison of ex vivo and in situ techniques. *J Pediatr Surg.* 2000; 35: 283-289; discussion 289-290.
17. Pappas SC, Rouch DA, Stevens LH. New techniques for liver transplantation: reduced-size, split-liver, living-related and auxiliary liver transplantation. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1995; 208: 97-100.
18. Meneu-Diaz JC, Moreno-Gonzalez E, Garcia I, et al. Starting a new program of split liver transplantation after a low learning curve: a reality in centers with large experience in liver surgery and whole liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2008; 55: 1699-1704.
19. Kim JS, Broering DC, Tustas RY, et al. Split liver transplantation: past, present and future. *Pediatr Transplant.* 2004; 8: 644-648.
20. Pruvot FR, Boleslawski E. Liver transplantation: how to manage organ shortage?. *Rev Prat.* 2009; 59: 304-307.