



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

**TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DE LAS
ESTENOSIS BILIARES EN EL TRASPLANTE
HEPÁTICO INFANTIL.**

TESIS DOCTORAL

JOAN RICARDO NOVO TORRES

Licenciado en Medicina y Cirugía

Dirección

Profesor. Dr. Don GONZALO GARZÓN MOLL

Profesor. Dr. Don MANUEL LÓPEZ SANTAMARIA

2017

TRATAMIENTO PERCUTANEO DE LAS ESTENOSIS BILIARES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO INFANTIL.

INTRODUCCIÓN: El trasplante hepático es una técnica habitual en la práctica clínica actual, con más de 60 años de historia. Sus principales indicaciones son patologías colestásicas, metabólicas, tumorales y asociadas a fallo hepático. A pesar de la evolución en la técnica quirúrgica y la mejora de los cuidados médicos, las complicaciones biliares y en especial la estenosis biliar, representan las complicaciones más frecuentes y que mayor morbilidad ocasiona.

OBJETIVO: Establecer la efectividad de la Colangiografía transparietohepática, drenaje biliar y dilatación con balón como técnicas de elección en el tratamiento de las estenosis de la vía biliar en el trasplante hepático infantil.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional retrospectivo de casos y controles con un total de 299 pacientes con trasplante hepático (TH) o multivisceral en edad infantil. El grupo de estudio está constituido por 45 casos con estenosis biliar que requirió de la realización de colangiografía transparietohepática (CTPH), drenaje y dilatación biliar entre enero de 2009 y diciembre de 2015. Como grupo de control se dispone de 254 individuos que no precisaron de intervencionismo biliar. En todos los sujetos se revisaron los datos demográficos de receptor y donante, tiempos quirúrgicos del trasplante y la cifra sérica de las enzimas hepáticas postrasplante. En el grupo de casos además se recogieron los datos analíticos y pruebas de imagen previos a la realización de la colangiografía transparietohepática, drenaje y dilatación biliar, así como sus posteriores controles al mes, 6 meses, un año y la última disponible. De las CTPH se recogió el tiempo transcurrido desde el TH, el número y tipo de intervenciones y dilataciones, las complicaciones y la necesidad de realizar una

reconstrucción quirúrgica de la anastomosis biliar por imposibilidad de realizar dilatación.

RESULTADOS: No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la distribución por género, grupo sanguíneo, factor Rh, clasificación de la UNOS, indicación del trasplante o compatibilidad sanguínea entre donante y receptor. La edad y el peso de los pacientes en el momento del TH es menor en el grupo de estudio con unos valores P de 0,002 y 0,011 respectivamente. En los 45 casos del grupo de estudio se realizaron 76 colangiografías transparietohepáticas, 74 drenajes biliares y 84 dilataciones. En un caso no se objetivó dilatación de la vía biliar y el éxito técnico del drenaje biliar fue del 98,6%. El éxito técnico de la dilatación biliar fue del 86,5% dado que en 10 ocasiones no fue posible realizarla. No ha existido mortalidad asociada a los procedimientos percutáneos y la tasa de complicaciones menores es del 5,4% y complicaciones mayores inferiores al 3%. La permeabilidad primaria estimada es del 62% a los 3,5 años. Dentro del análisis multivariable no se encontraron factores predictivos en el desarrollo de estenosis biliares.

CONCLUSIONES: La Colangiografía Transparietohepática y la dilatación con balón representan un procedimiento efectivo, con una baja tasa de complicaciones y elevada permeabilidad primaria y deben ser consideradas como la técnica de elección en el tratamiento de las estenosis biliares en el trasplante hepático infantil.

PERCUTANEOUS TREATMENT OF BILIARY STENOSIS IN CHILDREN'S LIVER TRANSPLANTATION.

INTRODUCTION: Liver transplantation (LT) is a common technique in current clinical practice, with more than 60 years of history. Its main indications are cholestatic, metabolic, neoplastic and pathologies associated with liver failure. Despite the evolution in the surgical technique and the improvement of medical care, biliary complications, especially biliary stenosis, represent the most frequent complications and those who suppose more morbidity.

OBJECTIVE: To establish the effectiveness of percutaneous transhepatic cholangiography (PTHC), biliary drainage and balloon dilatation as the technique of choice in the treatment of biliary stenosis in childhood liver transplantation.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective observational study of cases and controls with a total of 299 childhood patients with liver transplantation. The study group consisted of 45 cases with biliary stenosis that required transhepatic cholangiography, drainage and biliary dilation between January 2009 and December 2015. The control group is constituted by 254 subjects who did not require biliary interventionism. In all subjects, recipient and donor demographics, transplant surgical times, and levels of liver enzymes after transplantation were reviewed. In the group of cases, we also collected the analytical data and image tests prior to the performance of transhepatic cholangiography and biliary drainage, as well as their subsequent controls at one and six months, one year and the last one available. The time elapsed from LT to PTHC, the number and type of interventions and dilatations, complications and the need to perform a surgical reconstruction of the biliary anastomosis were collected.

RESULTS: There were no significance differences in gender distribution, blood group, Rhesus factor, UNOS classification, indication of the transplantation and blood

compatibility between the two groups. The age and weight at the moment of the transplantation was lower in the study group with P values of 0,002 y 0,011 respectively. In the 45 cases of the study group there were performed 76 percutaneous transhepatic cholangiographies, 74 biliary drainages and 84 dilations. In one case, no biliary dilation was observed. The technical success of the biliary drainage was 98,6%. The technical success of the biliary dilation was of 86,5% because in 10 occasions it was not possible to carry out the dilation. There were no associated mortality with the percutaneous procedures, the rate of minor complications was of 5,4% and the rate of major complications were below the 3%. The estimated primary patency is 62% at 3,5 years. In the multivariate analysis there were no predictor factors for developing biliary stenosis.

CONCLUSIONS: The Percutaneous Transhepatic Cholangiography and the balloon dilatation represents a safety and effective procedures, with a low rate of complications and high primary patency, and should be considered as the first treatment option in the biliary stenosis in the paediatric liver transplantation.

“Si fuera más tonto de lo que soy, creo que habría alcanzado la cumbre de mi carrera”

Fryderyk Franciszek Chopin.

“Hay momentos en que me parece que el lenguaje no sirve todavía absolutamente para nada”

Ludwig van Beethoven

El noble arte de la medicina salva vidas, la música otorga la eternidad.



GONZALO GARZÓN MOLL, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID Y JEFE DE SERVICIO DE RADIODIAGNÓSTICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ Y MANUEL LÓPEZ SANTAMARIA, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID Y JEFE DE SERVICIO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

CERTIFICAN:

Que Don **Joan Ricardo Novo Torres** ha realizado bajo nuestra dirección el proyecto de investigación “**Tratamiento percutáneo de las estenosis biliares en el trasplante hepático infantil**”, con el que pretende optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser aceptado para su presentación y defensa.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'G. Garzón Moll'.

Fdo. Gonzalo Garzón Moll

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Manuel López Santamaría'.

Fdo. Manuel López Santamaría

Agradecimientos:

¡Porque de todos he aprendido algo!

A los Doctores Gonzalo Garzón Moll y Manuel López Santamaría, que supieron dirigirme.

Este trabajo en gran parte es debido a todos mis compañeros. A José Luis, Agustín y Rocío que me iniciaron en este maravilloso arte. A Nacho del que aprendí casi todo lo que ahora se. A Arturo que me acompañó y apoyó en los primeros años. A Teresa, Lola y Alberto que continúan enseñandome y a mi lado.

A todos los integrantes de la unidad, enfermeras, auxiliares y técnicos especialistas en diagnóstico por la imagen, sin los que no podría hacer nada.

A todo el equipo de cirugía infantil, por su gran apoyo, enseñanzas e infinita paciencia.

A todos mis amigos, de ambos lados del atlántico.

A mis padres y mi hermano, que no perdieron la esperanza.

Y a ti, Patricia.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN:	9
1.1 Antecedentes Históricos.	11
1.2 Indicaciones del Trasplante Hepático infantil.	16
1.2.1 Colestasis.	17
1.2.2 Enfermedades metabólicas.....	24
1.2.3 Fallo hepático.....	29
1.2.4 Causas de origen tumoral	33
1.3 Técnicas quirúrgicas actuales en el Trasplante Hepático infantil.	38
1.3.1 Donante cadáver: Hígado entero.....	38
1.3.2 Técnica de Split o bipartición hepática.	41
1.3.3 Técnica donante vivo.	43
1.4 Consideraciones y variantes anatómicas.	45
1.4.1 Anatomía arterial.....	47
1.4.2 Anatomía portal.....	48
1.4.3 Anatomía biliar.	49
1.5 Complicaciones del Trasplante Hepático infantil.	53
1.5.1 Disfunción primaria del injerto.	53
1.5.2 Trombosis de la arteria hepática.	54
1.5.3 Trombosis Portal.....	55
1.5.4 Obstrucción del drenaje venoso.....	55
1.5.5 Complicaciones biliares.....	56
1.5.6 Tratamiento de las estenosis biliares.....	61

Indice

1.6	Justificación.....	65
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	67
2.1	Hipótesis:.....	69
2.2	Objetivos.....	71
3.	MATERIALES Y MÉTODOS.	73
3.1	Diseño del estudio.	75
3.2	Materiales:	76
3.2.1	Variables estudiadas en casos y controles:.....	76
3.2.2	Variables estudiadas en los casos:	77
3.3	Métodos:	79
3.3.1	Análisis estadístico.....	79
3.3.2	Protocolo de exploración ecográfica.....	80
3.3.3	Protocolo de estudio de Colangiografía por Resonancia Magnética.....	81
3.3.4	Protocolo de la Colangiografía transparietohepática y dilatación biliar:	82
4.	RESULTADOS.	95
4.1	Datos demográficos.....	97
4.2	Resultados técnicos de la Colangiografía transparietohepática y dilatación biliar (CTPH/DB).....	106
4.3	Evolución clínica, analítica y de imagen.	113
4.4	Subdivisión según el tratamiento.	122
4.5	Regresión estadística multivariable.	129
5.	DISCUSIÓN.....	145
5.1	Análisis descriptivo de los datos demográficos del receptor	149

5.2 Análisis de los resultados de la Colangiografía transparietohepática y dilatación biliar.....	150
5.3 Análisis de la evolución clínica, analítica y de imagen.	154
5.4 Análisis de la evolución según el tratamiento realizado.....	156
5.5 Análisis multivariable.	158
6. CONCLUSIONES.....	167
BIBLIOGRAFÍA.....	173
INDICE DE ILUSTRACIONES:	189
INDICE DE TABLAS:	191
ABREVIATURAS:	193
ANEXO 1	197
ANEXO 2.....	199
ANEXO 3.....	201

Indice

1. INTRODUCCIÓN:

1.1 Antecedentes Históricos.

La capacidad regenerativa del tejido hepático se conoce desde hace más de dos mil años (mito griego de Prometeo encadenado, atribuido a Esquilo. Siglo IV A.C.) y con ello la posibilidad teórica de recambiarlo. La cirugía del trasplante hepático (TH) es a día de hoy, una técnica habitual en la práctica clínica; representa la única opción curativa en muchas patologías y consigue una gran mejoría en otras. Aunque su desarrollo no estuvo libre de complicaciones, el camino recorrido ha dejado multitud de enseñanzas.

El primer TH heterotópico fue realizado en 1955 en un perro, por el Dr. Welch en Albany (New York), que implantó un injerto hepático en una fosa paravertebral.

Según las referencias históricas el primer trasplante de hígado ortotópico se realizó en 1956 por el Dr. Cannon J.A. de la Universidad de California, aunque actualmente se atribuye el primer trasplante hepático en modelo animal al Dr. Vittorio Staudacher, profesor de Cirugía en la Universidad de Milán y Director del departamento de Cirugía de Urgencias del Policlínico Ospedale Maggiore (Milán), quien en 1952 publicó una serie de experimentos en los que detalla la primera descripción técnica de TH en caninos en 5 pasos:

1. hepatectomía del receptor con sección de la vena cava suprahepática por debajo del diafragma y de la vena cava inferior (VCI) por encima de las venas renales. Disección de la porta hepatis separando la porta y la arteria hepática y sección de la vía biliar.

2. Hepatectomía del donante con igual técnica y preservación de una mayor longitud de la vena porta.

3. Anastomosis vasculares en orden: (I) VCI suprahepática (II) VCI infrahepática y (III) de la porta.

4. La arteria hepática del injerto no fue reconstruida directamente; la vena porta del injerto fue arterializada.

5. Drenaje biliar mediante una colecistostomía.

El experimento se realizó en 4 perros, de los cuales uno murió durante el procedimiento y los otros tres fallecieron pocas horas después del trasplante debido a colapso circulatorio.¹

El 1 de Marzo de 1963 el Dr. Thomas Starzl llevó a cabo el primer TH en humanos en el Veteran's Hospital de Denver, Colorado. El receptor fue un niño de 3 años con atresia congénita de las vías biliares, en mal estado general, con ictericia (Bilirrubina sérica de 20,7 mg/ml.) y ascitis. Durante los 13 días previos al trasplante recibió una dosis diaria de azatioprina de 5-6 mg por Kg. de peso.

El donante fue un paciente de 3 años que falleció en quirófano durante la extirpación de un tumor cerebral. Recibió masaje cardiaco abierto durante 45 minutos antes de certificar la muerte e hicieron falta otros 15 minutos para la inserción del aparato de perfusión extracorpórea. Existía compatibilidad sanguínea (A+).

El Dr. Starzl describió: “la intervención comenzó en un clima de confianza que sin embargo acabó en tragedia”, dado que el niño falleció a las cinco horas.

Dos meses después, el 5 de Mayo se realizó el segundo trasplante en un hombre de 48 años con cáncer hepático, que recibió el órgano de un paciente de 55 años muerto por un tumor cerebral. El paciente falleció a los 22 días debido a un tromboembolismo pulmonar, aunque con un hígado normal.²

Entre 1963 y 1967, en Francia (Demirleau en Noviembre de 1963), Inglaterra (Roy Calne) y los Estados Unidos de Norteamérica se realizaron decenas de trasplantes hepáticos con resultados diversos, pero ninguno alcanzó el año de supervivencia. Durante los años sesenta y setenta se realizaron numerosos intentos de TH, con resultados muy pobres que en las mejores manos presentaban una supervivencia al año del 30%, siendo los fracasos atribuibles principalmente a la dificultad para controlar el rechazo del aloinjerto.³

A finales de los setenta se comercializó la ciclosporina, primer inmunosupresor que demuestra tener capacidad suficiente para evitar el rechazo. Esto, junto a sucesivos refinamientos de la técnica quirúrgica, un mejor manejo de la anestesia, la coagulación y de los cuidados postoperatorios, permitió en la década de los ochenta una verdadera eclosión del procedimiento. La conferencia de consenso celebrada en Bethesda (Maryland, USA) en Junio de 1983 declara el TH como procedimiento de utilidad terapéutica demostrada, lo que favorece su difusión mundial. Es interesante señalar que muchas de las conclusiones alcanzadas en dicha

conferencia de consenso permanecen hoy en día vigentes; especialmente relevantes en este trabajo son las que se refieren a la atresia biliar, ya que es la principal indicación de TH en niños, responsable de cerca del 50% de las indicaciones.⁴

En España fueron los Dres. Margarit y Jaurrieta en el hospital de Bellvitge de l'Hospitalet Barcelona, quienes en 1984 realizaron con éxito el primer TH. Hoy se efectúa en 24 hospitales y son más de mil los enfermos que anualmente reciben un TH, siendo con diferencia el país que más TH realiza del mundo en relación a su población.

En el Hospital Universitario La Paz el programa de TH infantil se inició en 1986 y desde entonces se han realizado más de 650 trasplantes, cifra que supone más de la mitad de los efectuados en toda España. El 70% de estos trasplantes se ha realizado a menores de 3 años, el 35% a niños menores de 1 año y el 14% a menores de 6 meses, con una supervivencia global del 88% a los doce años. Desde que se inició el trasplante de donante vivo en 1993, la cifra ha ido incrementándose cada año, con una supervivencia cercana al 90%.⁵

La radiología vascular e intervencionista:

La radiología vascular e intervencionista comenzó en la década de 1920 con el desarrollo de la angiografía, que constituye la base para cualquier procedimiento en la radiología vascular. La técnica fue descrita en 1927 por el neurólogo portugués Dr. Egas Moniz de la Universidad de Lisboa, quien realizó

el primer angiograma cerebral. En los años 40 se desarrolló la angiocardiografía mediante canulación de las cavidades cardiacas derechas, aunque con una resolución temporal muy baja. En 1950 el Dr. Charles Dotter revoluciono este tipo de procedimientos con la invención de un sistema automático de rayos X, capaz de producir 2 imágenes por segundo.⁶ En la década de los 60 se inventó el catéter angiográfico de teflón y los primeros sistemas telescópicos de dilatación con el apoyo de Bill Cook. La primera angioplastia percutánea se hizo en enero de 1964 a una mujer de 84 años con isquemia arterial crítica de un miembro inferior. A finales de la década de los 60 se empezaron a desarrollar los stents.

La colangiografía percutánea transparietohepática (CTPH) fue descrita por Huard y Do-Xuan-Hop en 1937,⁷ en tres pacientes con obstrucción biliar mediante inyección intrabiliar de lipiodol.

Remolar, Katz, Rybak, y Pellizari (1956) consideran la CTPH de valor en el diagnóstico de la ictericia de dudosa etiología, para diferenciar la obstrucción biliar litiásica de la carcinomatosa y para investigar las causas de ictericia después de una colecistectomía.⁸ En 1969 el radiólogo intervencionista Joachim Burrhenne inventó y perfeccionó la técnica de extracción percutánea de cálculos biliares y Plinio Rossi y Hall Coons enriquecieron las intervenciones biliares con su trabajo sobre los stents biliares.⁹ En 1974 se utilizó por primera vez el sistema de punción de Chiba¹⁰ que permitio reducir el calibre de la aguja a 0,7 mm. con una subsecuente disminución de las complicaciones hemorrágicas y en 1977 el diámetro de dicha aguja se disminuyó aún a 0,5 mm. En 1978 aparecieron las primeras series de CTPH en niños ¹¹ y a

mediados de los 80 la realización de CTPH, dilatación y drenaje biliar es una técnica en auge en el manejo del paciente trasplantado.¹²

1.2 Indicaciones del Trasplante Hepático infantil.

Aunque son muchas las patologías en pediatría que se presentan con alteración de la función hepática, la gran mayoría evoluciona con un curso benigno hacia la normalidad. La presentación aguda de una insuficiencia hepática o la progresión rápida de la enfermedad hacia un estado terminal suelen requerir un tratamiento más agresivo, que en ocasiones acaba en el TH.

Hay 4 indicaciones generales para la inclusión de un paciente en lista de trasplante hepático pediátrico:

1. Aparición de complicaciones potencialmente mortales secundarias a insuficiencia hepática o enfermedad hepática crónica en estadio terminal.
2. Enfermedad hepática primaria refractaria al tratamiento médico.
3. Enfermedad metabólica potencialmente curable.
4. Presencia de tumor hepático primario irresecable.¹³

Para determinar la gravedad de la enfermedad hepática es necesario evaluar la reserva funcional del hígado. Las principales funciones del hígado se agrupan en 4 categorías generales: Síntesis de proteínas (que incluye los factores de coagulación), formación y excreción de ácidos biliares, funciones metabólicas (incluyendo homeostasis de la glucosa) y función hemodinámica

(gestión del flujo sanguíneo portal). Un paciente con enfermedad hepática que tenga alteraciones clínicamente significativas en 2 o más de estas funciones se beneficiará de un TH.

Las indicaciones de TH se pueden dividir fundamentalmente en colestásicas, metabólicas, secundarias a fallo hepático y tumorales.

1.2.1 Colestasis.

La colestasis se caracteriza por una alteración en el flujo biliar que condiciona retención intrahepática de bilirrubina y ácidos biliares. Su cuadro clínico está compuesto por ictericia con hipocolia o acolia y coluria. Analíticamente presenta una elevación de la bilirrubina sérica directa superior a 2 mg/dl o mayor al 20% de la bilirrubina total.

1.2.1.1 Atresia de la vía biliar extrahepática (AVB)

Es la causa más frecuente de colestasis en el recién nacido. Aunque en algunos casos se han detectado hallazgos histológicos compatibles con un trastorno en la remodelación de la placa hiliar, no hay datos que permitan considerar esta enfermedad como un trastorno embriológico del hígado o de la vía biliar. Existen dos morfotipos, uno embrionario o sindrómico que en algunos casos puede ser parte del síndrome de heteroataxia abdominal (conjunto de malformaciones congénitas con poliesplenia, situs inversus, anomalías cardíacas y malformaciones vasculares como la presencia de vena porta preduodenal).¹⁴ El otro es adquirido y de desarrollo posnatal.

La AVB es un proceso inflamatorio del árbol biliar que conduce a la cicatrización obliterante y progresiva de los conductos biliares intra y extrahepáticos, con posterior progresión a cirrosis biliar. Sólo el tratamiento quirúrgico precoz puede detener la cirrosis, por ello la rápida identificación de la AVB es crucial. La incidencia en Europa es de aproximadamente 1 de cada 18.000 recién nacidos vivos. Su patogénesis continua siendo desconocida, aunque se sugiere que puede incluir factores medioambientales, infecciosos, genéticos y autoinmunes.¹⁵

Los recién nacidos con AVB se presentan con colestasis, ictericia, hipocolia y aumento de las cifras de transaminasas. El diagnóstico diferencial incluye las infecciones congénitas del síndrome STORCH, hipotiroidismo, déficit de Alfa 1 Antitripsina, quiste de colédoco, barro o litiasis biliar y otras causas de origen obstructivo. La ausencia o presencia de una vesícula biliar de pequeño tamaño son sugestivas de AVB. El diagnóstico se confirma mediante biopsia hepática, en donde es característico encontrar fibrosis periportal, colestasis con acumulación de moldes biliares, proliferación ductal y transformación gigantocelular con infiltrados inflamatorios rodeando los radicales biliares, aunque estos hallazgos pueden estar presentes en otras entidades de origen obstructivo.¹⁶

El tratamiento de la AVB consiste en la cirugía de derivación biliar de Kasai o Hepatopuertoenterostomía¹⁷. La tasa de éxito depende directamente de la edad a la que se realiza, un indicador de buen pronóstico es la normalización de las cifras séricas de bilirrubina y de la Gammaglutamil Transferasa (GGT) a los 2 meses de la cirugía. La persistencia de una bilirrubina sérica superior a 6

mg/dl. a los 3 meses de la cirugía de Kasai es indicación de TH precoz. El análisis de la base de datos de United Network for Organ Sharing (UNOS) demuestra un buen pronóstico para los receptores de TH con tasas de supervivencia a 1, 5 y 10 años de 92,1%, 87,2% y 85,8% y tasa de supervivencia del injerto a los 10 años del 72,7%. Los datos retrospectivos en TH realizado a menores de 2 años con AVB sugieren que la supervivencia del injerto es superior en el donante vivo que en el cadáver, aunque se asocia con una mayor tasa de complicaciones vasculares y/o biliares. Los trasplantes realizados por inadecuada respuesta a la hepatoportoenterostomía tuvieron una mayor tasa de complicaciones (bacteriemia, sepsis y muerte) que aquellos realizados como primera opción terapéutica.^{18,19}

1.2.1.2 Síndrome de Alagille: (SA)

Cuadro autosómico dominante con compromiso multisistémico debido a una alteración de la señalización celular. Las mutaciones en el gen JAG-1 son las responsables en más del 90% de los casos aunque también se han identificado mutaciones en el gen NOTCH-2. Se caracteriza por escasez de conductos biliares interlobulillares que progresa a colestasis y cirrosis biliar. Es frecuente la asociación de alteraciones hepáticas con anomalías congénitas cardíacas y vertebrales, embriotoxon posterior del ojo, rasgos faciales dismórficos y anomalías arteriales que predisponen una mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares.²⁰ La supervivencia es peor en los casos que desarrollan ictericia colestásica neonatal²¹ y la supervivencia global post TH en el SA es menor que en la atresia biliar.²²

1.2.1.3 Colestasis intrahepática familiar progresiva: (CIFP)

Incluye tres condiciones caracterizadas por secreción defectuosa de los ácidos biliares. Tiene una prevalencia que varía entre 1 de 50.000 a 100.000. La primera descripción se realizó en una población Amish de Pensilvania, denominada inicialmente enfermedad de Byler hoy conocida como CIFP1. Los tipos 1 y 2 se deben a una inadecuada secreción de sales biliares secundaria a defectos en el gen ATP8B1 que codifica la proteína CIF1 en la CIFP1 y en el gen ABCB11 que codifica la proteína exportadora de sales biliares (BSEP) en la CIFP2. Las dos cursan con ictericia, prurito, retraso en el desarrollo y niveles de GGT normales o bajos.

El tipo 3 (alteración en la codificación para la proteína con resistencia multifármacos 3 MDR3) tiende a presentarse más tarde en la infancia, con alteración en la secreción de fosfolípidos biliares, colestasis grave, aumento de la GGT y desarrollo de hipertensión portal.²³

El Tratamiento quirúrgico inicial ofrece derivación biliar parcial o externa. En el 75% de los niños que no presentan cirrosis al momento de la cirugía se consigue mejoría clínica, bioquímica e histológica. El TH está indicado en pacientes con colestasis grave y cirrosis avanzada.

1.2.1.4 Síndrome de Crigler-Najjar: (CN)

Trastorno hereditario autosómico recesivo con debut icterico debido a alteraciones de la bilirrubin-glucuronosiltransferasa uridin difosfato (UGT1A1), responsable de la conjugación de la bilirrubina. Según la gravedad de la hiperbilirrubinemia existen dos tipos, el tipo I (CN1) asociado a ictericia severa

y riesgo de secuelas neurológicas (kernicterus) y el tipo II (CN2) con menor elevación de la bilirrubina y sin riesgo de daño neurológico. Aunque varios medicamentos han demostrado su efectividad en la disminución de la ictericia mediante la reducción de la recaptación intestinal de la bilirrubina (carbonato de calcio y orlistat), su manejo médico se basa en la fototerapia. El TH continúa siendo el único tratamiento efectivo y en la actualidad se prefiere realizar el trasplante a edades más tempranas y antes de la aparición de daños neurológicos.²⁴

1.2.1.5 Fibrosis Quística (FQ)

Enfermedad multisistémica de origen autosómico recesivo con una elevada incidencia en la raza caucásica (1 de cada 2000 a 4000 nacidos), causada por una mutación que altera la proteína reguladora de la conductancia transmembrana, que regula el flujo celular de electrolitos y agua. Su deficiencia condiciona una modificación en la cantidad y composición de los fluidos epiteliales. La afectación hepática es debida a colestasis por excreción de bilis anormalmente espesa, que progresa a cirrosis biliar. El TH está indicado en la enfermedad hepática terminal (EHT) y en aquellos con complicaciones de la hipertensión portal. Los resultados del TH en los pacientes pediátricos es superior que en los adultos, con una tasa de supervivencia entre el 75 y el 85% a los 5 años, e idealmente deberían ser trasplantados antes de que exista un deterioro grave de la función pulmonar.²⁵

1.2.1.6 Déficit de alfa-1-antitripsina: (DAAT)

La Alfa-1-antitripsina (AAT) es el inhibidor más común de las proteasas presentes en el plasma. El DAAT es una condición caracterizada por alteración hepática y pulmonar, con una incidencia que oscila entre 1 de cada 2500 nacidos vivos en Europa y 1 de cada 1500 en Norte América. La fisiopatología de la enfermedad hepática no ha sido esclarecida completamente, pero es probable que se deba a la acumulación y posterior polimerización de la proteína AAT mutante en el retículo endoplásmico del hepatocito.

La indicación de TH en DAAT es la presencia de EHT o de Hepatocarcinoma (HCC). El trasplante hepático no sólo cura la EHT sino que también previene el desarrollo de enfermedad pulmonar tardía. En la mayoría de los casos pediátricos el TH se realiza en la infancia tardía por una recaída de la ictericia o el desarrollo de cirrosis con hipertensión portal. Sin embargo en algunos pacientes puede ser necesario realizar el trasplante antes de los dos años. La supervivencia global postrasplante en niños es superior al 90%.^{26,27}

1.2.1.7 Colestasis asociada a nutrición parenteral prolongada (CANP) y hepatopatía asociada a fallo intestinal (HAFI).

Estos cuadros se presentan en un número muy bajo de pacientes, aunque con un importante componente social asociado. La nutrición parenteral (NP) proporciona nutrición artificial para salvar vidas y facilitar el crecimiento en niños con insuficiencia intestinal debida a prematuridad y/o a grandes resecciones quirúrgicas gastrointestinales. La NP es especialmente necesaria en lactantes y niños con fallo intestinal (FI) causado por una superficie de

absorción reducida (síndrome de intestino corto), trastornos congénitos de los enterocitos o disfunción de la motilidad intestinal (cuadros oclusivos o subocclusivos). Sin embargo, los pacientes con NP prolongada corren el riesgo de desarrollar alteraciones hepatobiliares, que van desde la colestasis hasta la EHT. Desde su observación a principios de 1970, la CANP se ha encontrado más a menudo en recién nacidos prematuros. A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiología de la formación de la bilis y la base molecular para la colestasis neonatal, la causa de CANP y HAFI no están completamente dilucidadas y se ha propuesto una etiología multifactorial. Un factor de riesgo adicional es la existencia de infecciones graves, secundarias a vías centrales de larga duración, sobrecrecimiento bacteriano intestinal e inmunosupresión.

La prevalencia de CANP y HAFI varía considerablemente, se presenta en aproximadamente el 30% en los nacidos a término y hasta en el 60% de los prematuros que reciben NP de larga duración.²⁸ No obstante actualmente no existen criterios establecidos para diagnosticar estas entidades y no está claro si estos deben tener una base clínica, analítica o histológica.

La EHT tiene una tasa de mortalidad cercana al 100% en el primer año del diagnóstico si no se puede eliminar la nutrición parenteral o no se realiza un trasplante hígado–intestino o multivisceral. Desafortunadamente este tipo de trasplante está limitado por la escasez de donantes, especialmente en prematuros. La tasa de supervivencia a 10 años del paciente y el injerto es del 46% y 29% en el trasplante intestinal y del 42% y 39% para el combinado de hígado-intestino,²⁹ aunque en la actualidad el trasplante multivisceral parece mejorar ligeramente estas cifras.

1.2.2 Enfermedades metabólicas

Entidades de origen genético en los que existe una anomalía en uno o varios puntos de las vías metabólicas normales, lo que produce una acumulación de sustancias tóxicas.

1.2.2.1 Enfermedad de orina de jarabe de arce: (EOJA)

Cuadro de herencia autosómico recesivo en el que existe un déficit enzimático en el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) que se degradan por una vía metabólica común en sus primeros pasos, fundamentalmente por la descarboxilación oxidativa irreversible. El daño se produce por acumulación de moléculas tóxicas, principalmente leucina y su cetoácido α -cetoisocaproico. Las altas concentraciones de estas sustancias interfieren en el funcionamiento de neuronas y astrocitos ocasionando el daño cerebral. La expresión de la enfermedad es variable y existen varias formas de presentación. El cuadro clínico se caracteriza por orina con olor a jarabe de arce, letargia, hipotonía e hipertonia alternantes y cetoacidosis sin hiperamonemia. Se ha informado sobre niños con TH que presentan niveles plasmáticos de leucina bajos con dieta sin restricciones, no obstante el número de pacientes y el seguimiento son bajos.³⁰ La experiencia acumulada sugiere que el TH puede proporcionar un buen control metabólico.

1.2.2.2 Enfermedad de Wilson: (EW)

Proceso en el que se produce una acumulación anómala de cobre en hígado, cerebro, córnea y riñón. De herencia autosómica recesiva, a menudo

se diagnóstica en la fase preclínica por elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) o como parte de un estudio de cribado familiar.³¹

El objetivo de la terapia médica es reducir la acumulación de cobre, ya sea mejorando su excreción urinaria o disminuyendo su absorción intestinal. Los casos con insuficiencia hepática aguda o enfermedad hepática severa descompensada no se benefician del tratamiento médico y presentan una elevada mortalidad, por lo que el TH es la única opción.

La supervivencia después de un TH es excelente en estos casos.³² Aunque el TH corrige el defecto subyacente en el metabolismo del cobre, no se ha establecido una clara indicación en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas dominantes. El TH de donante vivo procedente de familiares heterocigotos representa una opción segura y eficaz sobre todo en niños con fallo hepático agudo, consiguiendo normalización del metabolismo del cobre a largo plazo.³³

1.2.2.3 Tirosinemia tipo 1 (TT1)

Trastorno del metabolismo por deficiencia de la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH) que participa en la etapa final del catabolismo de la tirosina y la fenilalanina. Tiene una incidencia muy baja, de aproximadamente 1 en 120.000. Conduce a la formación y acumulación de metabolitos tóxicos (fumarilacetoacetato y maleililacetoacetato) que pueden inducir apoptosis en hepatocitos y células del epitelio tubular renal. Tiene dos formas de presentación, aguda o crónica. La forma aguda suele manifestarse antes de los seis meses de vida y se caracteriza por el desarrollo de fallo

hepático en el primer año. La forma crónica debuta con retraso en el desarrollo, hepatomegalia, enfermedad hepática crónica, disfunción tubulorenal, raquitismo, cardiomiopatía, dolor muscular, hipertonía en extensión, vómitos e íleo.

El enfoque inicial pretende evitar la acumulación de metabolitos tóxicos con una dieta libre de tirosina y fenilalanina y tratamiento farmacológico. La indicación actual para un TH incluye a pacientes con fallo del tratamiento médico, aparición de fallo hepático severo, hepatocarcinoma o nódulos displásicos y mala calidad de vida a pesar de una dieta con restricción severa. El TH presenta una supervivencia al año superior al 90% con preservación de la función renal.^{34,35}

1.2.2.4 Trastornos del ciclo de la urea: (TCU)

El ciclo de la urea constituye las vías metabólicas mediante las cuales se depura el amonio. La existencia de defectos enzimáticos da lugar a la acumulación de desechos nitrogenados altamente neurotóxicos. Los TCU son secundarios a un déficit enzimático en la oritintrascarbamilasa, carbamifosfato sintetasa, N-acetil-glutamato sintetasa, arginasa, argininsuccinato sintetasa y argininsuccinato liasa. El cuadro clínico es debido a la hiperamonemia y su grado de severidad puede variar ampliamente. La presentación neonatal es un cuadro ominoso en las primeras horas de vida con taquipnea, anorexia, vómitos, hipotermia, distonía, irritabilidad o letargo y progresión al coma. Los pacientes con debut temprano tienen un pronóstico pobre y se debe iniciar el tratamiento con hemofiltración o diálisis continua, dieta hipercalórica e

hipoproteica rica en aminoácidos esenciales, suplementos de arginina y desintoxicación farmacológica del exceso de nitrato.

El TH está indicado para prevenir secuelas neurológicas en pacientes con cuadros recurrentes de hiperamonemia grave, consiguiendo la resolución completa del cuadro en las primeras 24 horas, con mejoría en la calidad de vida de la mayoría de los receptores, aunque las secuelas neurológicas podrían persistir en aquellos que presentan un deterioro grave previo. La supervivencia post trasplante con dieta sin restricciones es de aproximadamente 93,8% al año y 90% a los 5 años.³⁶⁻³⁸

1.2.2.5 Hiperoxaluria Primaria Tipo 1 (HP1).

Enfermedad debida a una deficiencia enzimática de la alanina-glioxalato aminotransferasa peroxisomal (AGXP), que cataliza la conversión de glioxilato a glicina. Con el déficit enzimático, el glioxalato es convertido a oxalato y glicolato; dado que su producción es superior a su filtrado glomerular, se produce una rápida disminución de la función renal, que deriva en acumulación sistémica (Oxalosis). La prevalencia de HP1 es muy baja (1 a 3 de cada 1.000.000 de personas) y presenta una gran variabilidad en su inicio y presentación. La ausencia de tratamiento conduce a un deterioro de la función renal, con progresión a enfermedad renal terminal y complicaciones sistémicas derivadas de la Oxalosis. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal permiten aclarar el oxalato con la suficiente rapidez para evitar la Oxalosis sistémica, por lo que el trasplante de órganos es la única cura potencial.³⁹

El trasplante renal aislado restaura la excreción de oxalato a la normalidad, pero está asociado a una alta tasa de recurrencia y en muchos casos a la pérdida del injerto. El TH realizado antes de la aparición de enfermedad renal terminal y la Oxalosis puede corregir el defecto metabólico subyacente. El trasplante de hígado - riñón de un solo donante es actualmente la opción preferida y la supervivencia global de este tipo de injerto combinado a los 5 años ronda el 64%.⁴⁰

1.2.2.6 Acidemia metilmalónica (AMM)

Es una enfermedad rara con una incidencia de 1 por cada 50.000 a 80.000 nacimientos, debida a un defecto de la enzima metilmalonil CoA-mutasa, con incapacidad para metabolizar correctamente los aminoácidos de cadena ramificada, que provoca acumulación sistémica de ácido metilmalónico y secundariamente de amonio y lactato. Los síntomas incluyen anorexia, vómitos, deshidratación y letargo que puede llegar al coma. A largo plazo una de las complicaciones más importantes es la insuficiencia renal. La mortalidad registrada en el TH es del 17% y la morbilidad del 38% (insuficiencia renal y daño neurológico). El trasplante multivisceral aporta un mejor control metabólico.^{41,42}

1.2.2.7 Acidemia propiónica (AP)

Ocasionada por un déficit de la enzima propionil CoA carboxilasa que cataliza la transformación de propionil CoA a metilmanolil CoA. Este paso metabólico también forma parte de la degradación de los aminoácidos ramificados e interviene en el metabolismo de los ácidos grasos con número

impar de átomos de carbono. Ocasiona una elevada concentración de propionato en orina y sangre. Su frecuencia es variable, de 1 por cada 35000 nacimientos en los Estados Unidos de Norteamérica a 1 de cada 3000 nacidos en Arabia Saudí. Tiene diferentes patrones clínicos, siendo el más frecuente la forma severa neonatal, en la que aparecen los síntomas en la primera semana de vida con vómitos, pérdida de peso y síntomas neurológicos que pueden terminar en coma, secundario a una acidosis metabólica con hiperamonemia.

En una serie de TH por AP y 12 meses de seguimiento, la supervivencia con dieta sin restricciones fue del 72% y se apreció una clara mejoría neurológica, aunque el TH no corrige el defecto metabólico subyacente.⁴³

1.2.3 Fallo hepático.

1.2.3.1 Hemocromatosis neonatal (HN)

la hemocromatosis neonatal es una enfermedad gestacional en la que se dirige aloinmuidad materna contra antígenos de superficie de los hepatocitos fetales.^{44,45} La enfermedad comienza en el período gestacional y a menudo existe retraso en el crecimiento intrauterino y parto prematuro. Debuta en los primeros días de vida con hallazgos típicos de fallo hepático severo, incluyendo coagulopatía, hipoglucemia, hipoalbuminemia y ascitis.

En el recién nacido el TH es el tratamiento definitivo para los casos en los que ha fracasado la terapia médica. En un estudio de la base de datos UNOS de 38 pacientes con (HN) y un total de 43 trasplantes la supervivencia a

1 y 5 años del paciente fue de 84,2% y 81,6% y del injerto de 71,1% y 68,4% respectivamente y no existen diferencias estadísticamente significativas respecto a la evolución del TH con otras causas de fallo hepático.⁴⁶

1.2.3.2 Hepatitis Autoinmune (HAI)

Es un cuadro de hepatitis crónica caracterizada por inflamación y necrosis, presencia de auto anticuerpos e hipergammaglobulinemia en ausencia de otras causas. Existe predominio del sexo femenino (3 a 1), con un pico de incidencia entre los 10 y 30 años de edad y otro después de los 40. Su etiología se desconoce, sin embargo se postula que un agente ambiental puede desencadenar una respuesta inmune mediada por células T en individuos genéticamente susceptibles. Hay dos subtipos principales, el tipo 1 se asocia con anticuerpos antinucleares y anti músculo liso, anticuerpos atípicos perinucleares anticitoplasma de neutrófilos y autoanticuerpos contra antígenos solubles de hígado y páncreas. El Tipo 2 presenta anticuerpos contra microsomas-1 hígado-riñón y citosol 1 hepático. El tipo 2 es raro y suele afectar a personas más jóvenes, casi exclusivamente a mujeres.

La inmunosupresión es la base del tratamiento con buenos resultados aunque alrededor del 30% de los pacientes desarrollara cirrosis. La supervivencia estimada a 5 años del TH por HAI es de aproximadamente el 70%, significativamente inferior respecto a los realizados por cirrosis biliar primaria (83%).⁴⁷ Los pacientes pediátricos con HAI tipo 2 pueden tener un curso de la enfermedad más agresivo, no obstante los resultados del TH son similares en ambos tipos.

A menudo se presenta un síndrome de solapamiento entre la HAI y la colangitis esclerosante primaria (CEP) o HAI y cirrosis biliar primaria.⁴⁸ La colangitis esclerosante autoinmune representa una entidad diferente y aunque puede ser indistinguible de la HAI tipo 1 en su presentación, alberga un peor pronóstico, debido a que la destrucción de las vías biliares puede progresar a pesar de la remisión bioquímica.^{49,50}

1.2.3.3 Fallo hepático fulminante (FHF)

Se define como la aparición de encefalopatía de origen hepático y complicaciones neurológicas en un paciente con deterioro agudo de la función hepática, sin antecedentes conocidos de enfermedad hepática. Las principales causas son virales, por medicamentos o toxinas, alteraciones cardiovasculares y trastornos metabólicos.⁵¹

La hepatitis vírica es la causa identificable más común de FHF y varía según la región geográfica. El virus de la hepatitis B es una causa común en Asia y el virus de la hepatitis E es más frecuente en la India. En occidente, sin embargo la aparición de FHF en pacientes con hepatitis vírica es poco frecuente (0,2%-0,4% para la hepatitis A, y 1%-4% para hepatitis B).

La Sobredosis de acetaminofén representa más del 70% de FHF en el Reino Unido y en los Estados Unidos de Norteamérica y su frecuencia está aumentando en otros países occidentales. Incluso dosis consideradas no tóxicas (menos de 4 g/día en adultos y 8 mg/Kg. en niños) pueden causar hepatotoxicidad cuando se asocian a otros factores de riesgo como la ingesta de alcohol, ayuno o desnutrición. La hepatotoxicidad por lo general se desarrolla

de 1 a 2 días después de la sobredosis y los niveles séricos de la Alanina Aminotransferasa (ALT) y el tiempo de protrombina pueden llegar a su pico alrededor del tercer día. Un aumento continuado del tiempo de protrombina después de 3 días se asocia con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 90%.

Otras reacciones idiosincrásicas a drogas pueden causar FHF como Isoniazida, pirazinamida, antidepresivos, antiinflamatorios no esteroideos y halotano. Se aprecian dos patrones histológicos, uno caracterizado por necrosis confluyente (isoniazida o halotano) y el otro por el cambio graso microvesicular en los hepatocitos (Ácido valproico o tetraciclinas).

A pesar de que la infiltración del hígado por enfermedades hematológicas es poco frecuente, se han reportado casos aislados de FHF por infiltración difusa de linfoma no Hodgkin de células T, linfoma anaplásico y linfoma de células B.^{52,53}

En la enfermedad celíaca puede aparecer una alteración hepatobiliar clínicamente oculta de origen inmunológico, que incluye la cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria (linfocítica autoinmune) o hepatitis autoinmune. En algunos casos un trastorno de base genética como la HH puede estar presente. Los cambios crónicos secundarios a absorción intestinal deteriorada y desnutrición, pueden inducir a la aparición de esteatohepatitis y en muy raras ocasiones se puede desarrollar una forma de linfoma hepático de células T; todas estas complicaciones pueden derivar en un FHF.⁵⁴

A pesar de los esfuerzos que se realizan por llegar a un diagnóstico etiopatogénico, un elevado número de casos (20%-50% en adultos y hasta el 70% en niños) con FHF se clasifican como indeterminados.

El TH es la única medida que puede influir radicalmente en el curso del FHF. Los resultados son peores que en trasplantes realizados por otras causas, en parte debido al mal estado clínico que presentan estos pacientes en el momento del procedimiento. Los criterios para establecer el pronóstico incluyen el grado de encefalopatía, el nivel sérico de bilirrubina, la duración de la ictericia, la alteración de los factores de la coagulación, la edad y la causa del FHF. Recientemente, unos niveles elevados en suero de fosfato y lactato se han propuesto como marcadores de mal pronóstico en pacientes con FHF inducido por acetaminofén.

1.2.4 Causas de origen tumoral

Los tumores hepáticos son poco frecuentes en la edad pediátrica y representan aproximadamente el 1% de la patología tumoral, aunque en algunas entidades su incidencia es mayor, como en la AVB en donde hasta el 8% de los casos desarrollaran neoplasias.⁵⁵

La mayoría son tumores malignos, como el hepatoblastoma (HB) con una incidencia de 0,7 a 1 por millón en menores de 15 años, seguidos por el hepatocarcinoma (HC) y menos frecuentemente el colangiocarcinoma (CCA). La naturaleza silenciosa y agresiva de estos tumores con frecuencia conduce a

su detección tardía, a menudo con criterios de inoperabilidad o con afectación extrahepática.

1.2.4.1 Hepatoblastoma

Es el tumor primario hepático más frecuente en pediatría y constituye aproximadamente el 60% de las neoplasias hepáticas de la edad infantil. La tasa de HB en Estados Unidos es de 10,5 casos por millón en menores de un año y 5,2 casos por millón en niños de 1 a 4 años.

Histológicamente las células del HB se asemejan a las células hepáticas embrionarias y su alta incidencia al nacimiento sugiere que se inicia durante la gestación.⁵⁶ Algunos síndromes hereditarios se han asociado con una mayor incidencia de HB como la poliposis adenomatosa familiar⁵⁷ y el síndrome de sobrecrecimiento de Beckwith-Wiedemann,⁵⁸ aunque constituyen muy pocos casos. La presencia de muy bajo peso al nacer (<1.500 gr.) aumenta el riesgo de HB 20 veces y el bajo peso moderado (1500-2500 gr.) duplica el riesgo frente a nacidos con peso normal. Esta asociación se puede explicar por la combinación de factores iatrogénicos y la disminución de los mecanismos de defensa antioxidante de los prematuros.

El pronóstico de niños con HB ha mejorado significativamente en las últimas tres décadas gracias a los avances en quimioterapia, resección quirúrgica y en los cuidados postoperatorios. Antes del descubrimiento de una quimioterapia eficaz la supervivencia global era mala. En 2002 el sistema de clasificación y extensión de la enfermedad pretratamiento (PRETEX) fue diseñado para permitir un enfoque universal y multidisciplinario para pacientes

con neoplasia hepática. El objetivo principal es identificar aquellos pacientes en los que una resección completa del tumor es posible mediante hepatectomía parcial. Existen cuatro categorías basadas en el grado de extensión del tumor de acuerdo a las pruebas de imagen. I: afectación en un sector que deja a tres sectores contiguos libres de enfermedad. II: afecta a dos sectores contiguos. III: afecta tres sectores o a dos sectores no contiguos. IV: Involucra los cuatro sectores. Además se define la existencia de: **V** participación de las venas hepáticas y/o vena cava inferior, **P** participación de la vena porta, **E** extensión extrahepática del tumor y **M** para la presencia de metástasis a distancia.⁵⁹ En el momento de inicio del cuadro clínico de uno a dos tercios de los pacientes presentan tumores irresecables o con metástasis a distancia, pero hasta el 85% de estos tumores pueden ser operables después de recibir quimioterapia neoadyuvante.⁶⁰

El trasplante hepático es la única opción de tratamiento actual para los hepatoblastomas irresecables. Debe considerarse en los siguientes casos: enfermedad multifocal PRETEX IV o PRETEX III adyacente a grandes vasos y cuando existe invasión vascular. Mediante quimioterapia previa a la realización del TH, se ha mejorado la supervivencia global que ha pasado a ser superior al 80% a los 6 años, mientras que cuando el TH es realizado como rescate la supervivencia global es solo del 30%.⁶¹

Los pacientes con metástasis pulmonares persistentes a pesar de la quimioadyuvancia o con enfermedad extrahepática viable no susceptible de resección no deben ser candidatos al trasplante. Son contraindicaciones relativas la respuesta pobre o nula a la quimioterapia neoadyuvante y aquellos

casos con cifras de Alfafetoproteína sérica baja, que se consideran de peor pronóstico.

1.2.4.2 Hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma es el segundo tumor hepático en frecuencia con una incidencia anual aproximada de 0,5 casos por millón. El paciente suele ser un niño en edad escolar mayor o adolescente, a menudo sin diagnóstico preexistente de hígado cirrótico. En pacientes con disfunción hepática subyacente, la probabilidad de desarrollarlo aumenta con la edad.

A diferencia de los adultos, la mayoría de los HCC pediátricos surgen de novo, sin anomalías hepáticas subyacentes y las anomalías cariotípicas no son comunes.⁶² Aunque en niños y adolescentes es poco probable que exista una enfermedad hepática crónica, los trastornos congénitos del hígado aumentan la probabilidad de desarrollar HC. Estos hallazgos son indicativos de un modelo multifactorial en la transformación maligna del tejido hepático.

La elevación de la alfa feto proteína es un buen indicador tanto para el HB como para el HCC, no obstante en su variedad fibrolamelar no se suele elevar. Para la estadificación pretratamiento se usa la clasificación PRETEX. El HCC estadio I tiene un buen pronóstico, el estadio II es demasiado raro para predecir sus resultados y los estadios III y IV suelen tener mal pronóstico.⁵⁹

Existen pocos datos del TH por HCC en edad pediátrica. En una revisión del tratamiento y evolución de 22 pacientes con HB y 12 pacientes con HCC, los pacientes con HCC eran menos propensos a responder a la quimioterapia preoperatoria y tenían mayor probabilidad de necesitar TH por resección

tumoral incompleta.⁶³ En los resultados de pacientes con HCC inscritos en el estudio SIOPEL-1, los pacientes a menudo debutan con enfermedad avanzada y la supervivencia global a los 5 años es menor al 30% a pesar de la quimioadyuvancia preoperatoria. Sólo el 49% mostró una respuesta parcial a la quimioterapia y en menos del 50% se obtuvo una resección quirúrgica completa.⁶² En los datos de la UNOS la supervivencia a 5 años en pacientes con HCC fue significativamente mejor (63%), lo que apoya el papel del TH en el tratamiento del HCC irresecable en la población pediátrica.⁶⁴

1.2.4.3 Colangiocarcinoma

El colangiocarcinoma (CCA) es una proliferación maligna de las células epiteliales de los conductos biliares que puede surgir en cualquier punto del árbol biliar. Está ampliamente relacionado con la inflamación crónica de la vía biliar, fundamentalmente en pacientes con CEP. Ocurre sobre todo cuando la cirrosis aún no se ha desarrollado, a menudo en el rango de edad de 30-45 años, que es aproximadamente 20 años antes que en los pacientes sin CEP.⁶⁵

CCA se informa en la autopsia de pacientes en etapa final de CEP entre 7 y 20% y en 3-15% de los órganos extirpados al realizar un TH. La incidencia acumulada de CCA a lo largo de la vida en pacientes con CEP se estima en 20%. Hasta en 50% de los casos, el diagnóstico de CCA es simultáneo al de CEP o se desarrolla en el transcurso del primer año.^{66,67}

El CCA raramente se presenta en la población pediátrica, y cuando se diagnostica antes de la edad adulta, puede estar asociado a CEP, así como a infección por el virus de inmunodeficiencia humana, AVB, radioterapia, y quiste

de colédoco. Aunque hay algunos informes de CCA en edad pediátrica, los casos asociados a CEP son relativamente raros.⁶⁸

La resección quirúrgica sigue siendo la base fundamental de la terapia y en general el impacto de la quimioterapia y la radioterapia postoperatoria todavía sigue siendo controvertido. El tiempo medio de supervivencia es de aproximadamente 2 años.⁶⁹ Los pocos datos existentes de TH en el CCA intrahepático asociado a quimioterapia presenta unos resultados poco prometedores que dependen fundamentalmente del estadio, los márgenes de resección y la afectación ganglionar.⁷⁰

1.3 Técnicas quirúrgicas actuales en el Trasplante Hepático infantil.

Actualmente el TH infantil se puede realizar con el injerto procedente de donante vivo o de un cadáver. En el caso del donante vivo se extrae el lóbulo hepático izquierdo con o sin el segmento IV. En el caso de donante cadáver, se puede utilizar todo el hígado si existe compatibilidad de talla y peso, una parte del hígado (TH reducido) o es posible realizar la técnica de Split (partición del hígado en sus dos lóbulos) para dos receptores.

1.3.1 Donante cadáver: Hígado entero

Técnica de elección cuando existe compatibilidad de tamaño del órgano. La disección del injerto comienza con la separación de la vena cava inferior suprahepática de manera circunferencial y ligadura de los vasos frénicos. Los ligamentos coronario, derecho y triangular izquierdo se dividen para eliminar las

fijaciones al diafragma y se disecciona la cava retrohepática ligando las venas lumbares y adrenal derecha. Se continúa con la vena porta con ligadura de las venas gástrica izquierda y esplénica. La disección se lleva hasta el nivel de la bifurcación portal teniendo cuidado de preservar la arteria hepática y el colédoco. En pacientes con anatomía normal del tronco celíaco se ligan las arterias gástrica izquierda, esplénica y gastroduodenal. Cuando existe una arteria hepática izquierda accesoria o aberrante, se conserva desde su origen. Cualquier arteria hepática derecha accesoria requiere reconstrucción. Por último se inspecciona el árbol biliar y el hígado puede ser retirado y preservado.

La hepatectomía total del receptor se inicia con la liberación de ligamentos hepáticos y las inserciones diafragmáticas y retroperitoneal. La VCI es diseccionada a lo largo de su borde lateral con ligadura de la vena adrenal derecha y las venas lumbares. En el caso de que exista una la portoenterostomía previa en Y de Roux, la rama ascendente de la Y de Roux se disecciona y separa tan cerca como sea posible del hígado. Cuando el árbol biliar está presente se liga el conducto cístico. El conducto hepático común se identifica y disecciona cuidadosamente. Las arterias hepáticas derecha e izquierda se identifican, disecan y separan tan cerca del hígado como sea posible. La vena porta es pelada desde su bifurcación hasta la confluencia espleno-mesentérica. Se colocan cintas vasculares en la vena porta y la vena cava infrahepática y suprahepática. El hígado se retira, realizando la división de los vasos tan cerca de la superficie hepática como sea posible para preservar su longitud y las venas hepáticas se abren para crear un manguito común suprahepático. El hígado donante se lleva al campo para su implante, la primera anastomosis vascular que se realiza es la cava inferior suprahepática,

y posteriormente la infrahepática. A continuación, se restablece la continuidad del eje portal, Al finalizar esta anastomosis, las pinzas se retiran y se inspecciona en busca de sangrado. Por último se procede a una restauración del flujo arterial. Al finalizar esta anastomosis se evaluara la permeabilidad arterial mediante palpación y/o ecografía Doppler.

Se realiza una colecistectomía y posteriormente la anastomosis biliar mediante una colédoco-coledocostomía. En la *Figura 1* se pueden apreciar las cuatro anastomosis vasculares y la anastomosis biliar. En caso de que esta no se pueda llevar a término se realizara una hepaticoyeyunostomía. Si el paciente tenía una portoenterostomía previa, la Y de Roux preexistente puede ser reutilizada.

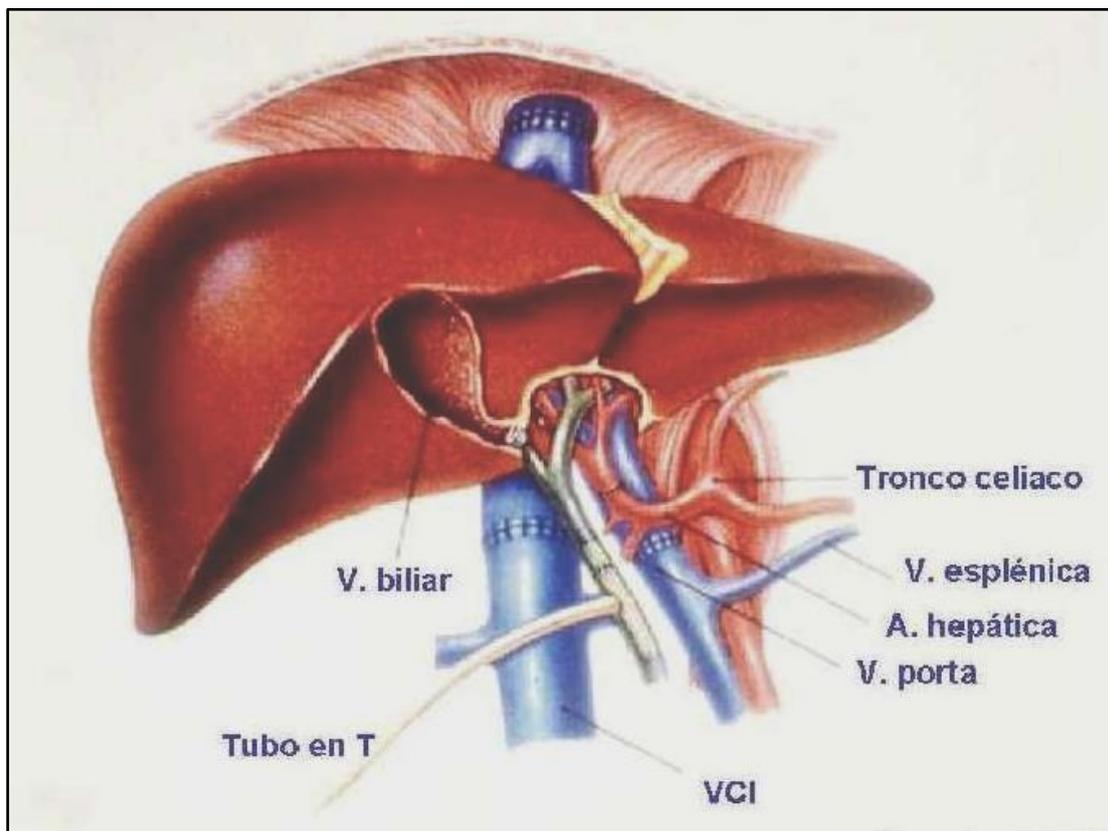


Figura 1. Trasplante hepático entero de donante cadáver.

1.3.2 Técnica de Split o bipartición hepática.

Para aumentar el número de donantes y para solucionar las disparidades de tamaño entre donantes adultos y receptores pediátricos, la técnica de división del injerto tiene una amplia aceptación. Requiere una buena coordinación entre los equipos de extracción del donante y el receptor para evitar un tiempo de isquemia prolongado. Se puede realizar in vivo o ex vivo.

La disección inicia como en la técnica de órgano entero, pero antes de realizar las secciones vasculares se procede a una disección de la placa hiliar, en la que el conducto hepático izquierdo, la arteria hepática izquierda, y la rama principal izquierda de la vena porta son expuestas y disecadas. Antes de realizar la sección del parénquima es necesaria una adecuada comprensión de la anatomía biliar y arterial intrahepática para evitar complicaciones, realizando una separación longitudinal oblicua a la izquierda de la vena hepática media. La vena hepática y porta, la arteria y el conducto biliar izquierdos se dividen para el segmento lateral izquierdo del hígado. La VCI, porta principal y conducto hepático común se mantienen para el derecho, asegurando el drenaje del segmento caudado en la VCI.⁷¹ En la *figura 2* se puede apreciar un sector hepático izquierdo una vez realizada la partición.

El implante del segmento lateral izquierdo requiere de una técnica de preservación de la vena cava inferior del receptor, creando un parche venoso con la desembocadura de las venas hepáticas en la cava (piggyback*) al que se anastomosa la vena hepática del injerto. La anastomosis venosa portal se realiza de la porta principal del receptor a la porta izquierda del injerto de forma termino-terminal, realizando los ajustes de calibre necesarios. A continuación

se procede a la anastomosis arterial.⁷² Para la reconstrucción biliar se utiliza una reconstrucción en “Y” de Roux con hepaticoyeyunostomía al conducto biliar izquierdo. Se puede evitar la torsión del injerto mediante la fijación del ligamento falciforme.

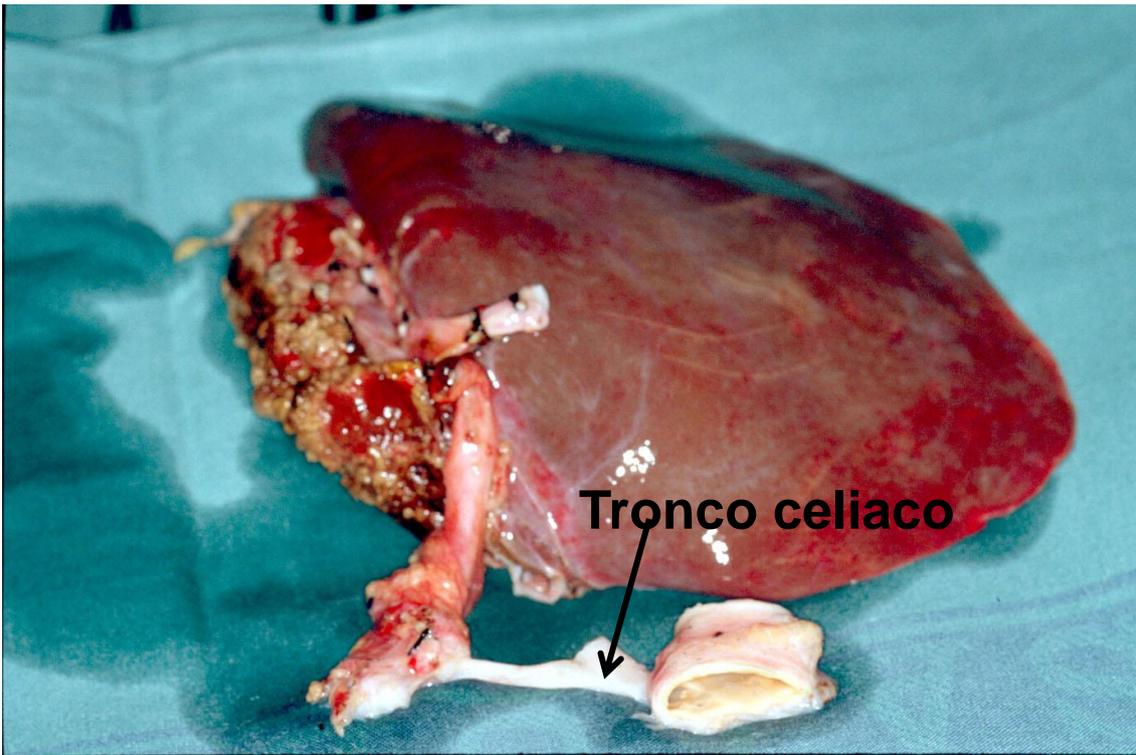


Figura 2. Lóbulo hepático izquierdo proveniente de una técnica de Split.

1.3.3 Técnica donante vivo.

El hígado donante debe presentar características externas normales. Idealmente se debe realizar ecografía intraoperatoria para evaluar la anatomía vascular y descartar la existencia de alteraciones en el parénquima. Se realiza liberación de los ligamentos hepáticos izquierdos. Se identifica el conducto cístico que se cánula para poder realizar una colangiografía intraoperatoria, con el fin de estudiar la morfología y distribución de la vía biliar intra y extrahepática. Se marca la zona ideal de sección para evitar alteraciones en el drenaje biliar. Se continúa con la disección vascular, biliar y la sección hepática. En primer lugar se disecciona el hilio hepático individualizando la arteria hepática y vena porta izquierda. Se practica un *clampaje* selectivo de las mismas durante el tiempo necesario para que la hipoperfusión en el sector izquierdo ponga de manifiesto la línea de separación de ambos lóbulos hepáticos, que se señala con el bisturí eléctrico. A continuación se realiza una liberación completa del lóbulo hepático izquierdo y se disecciona la vena hepática izquierda en su desembocadura en la cava. Una vez disecadas las venas se inicia la transección hepática y coagulación hasta el hilio hepático, donde finalmente se secciona la vía biliar. Una vez completada la transección hepática se colocan abrazaderas vasculares en la vena porta y arteria y se procede a su sección. Finalmente se libera la vena hepática y se procede a la extracción del fragmento hepático. El injerto se perfunde a través de la porta con solución de preservación, se reinspecciona y pesa.

El implante en el receptor se lleva a cabo de la misma manera que en la técnica de Split, con la salvedad de la reconstrucción arterial, que requiere de

técnica microquirúrgica. En la *figura 3* se observa un segmento lateral izquierdo de donante vivo una vez ha sido implantado.

Aunque en el trasplante no existe un donante ideal, se considera un órgano de mejor calidad el que proviene de un paciente joven y sin patología asociada y en el caso de ser donante cadáver cuando la causa de la muerte es por traumatismo craneoencefálico. No obstante en determinadas ocasiones estas condiciones no se cumplen y es necesario el uso de los denominados donantes con criterios ampliados. Este término, se refiere a la presencia en el donante de cualquier factor de riesgo que pueda aumentar la posibilidad de no función primaria o disfunción primaria del injerto. Los factores incluidos son: Edad avanzada (superior a 50 años). Esteatosis hepática macrovesicular. Muerte por parada cardíaca, anoxia o accidente cerebrovascular, Disfunción hepática en el momento de la extracción (ingreso en UVI superior a 7 días, hipernatremia superior a 165 mg/dl, hiperbilirrubinemia superior a 3 mg/dl, elevación de las enzimas hepáticas y necesidad de uso de vasopresores). Infección por hepatitis B o C. Infección por VIH. Neoplasia extrahepática.⁷³

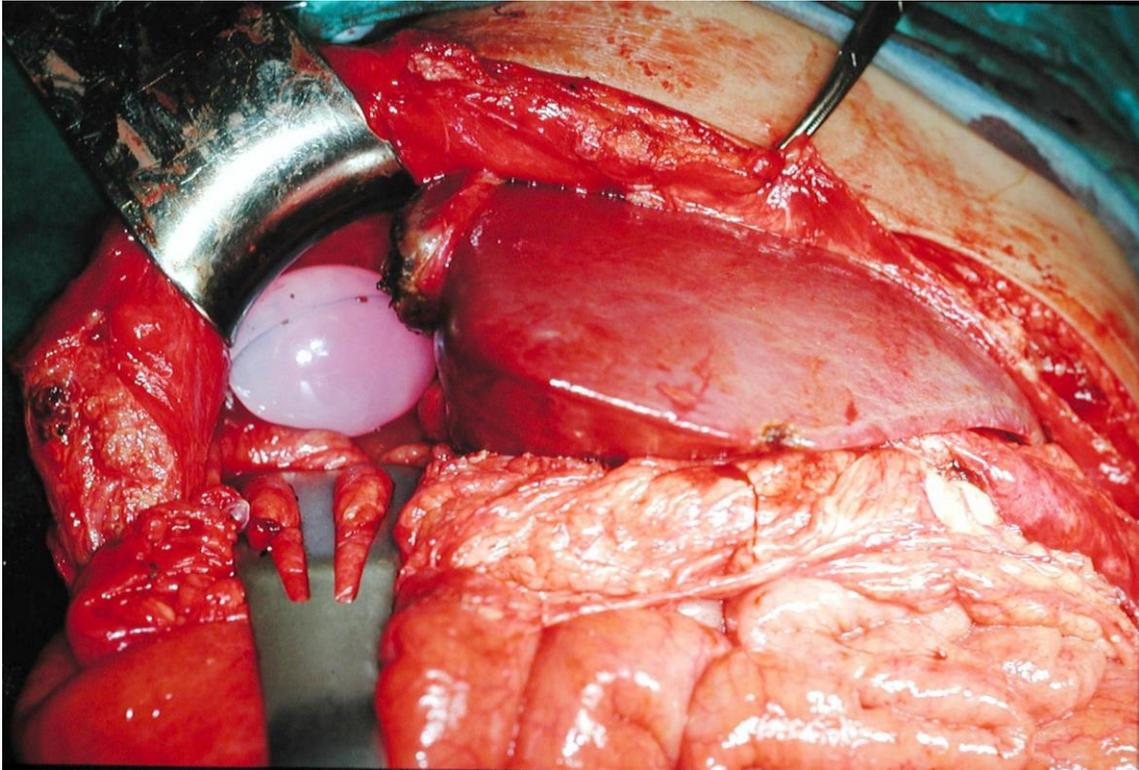


Figura 3. Sector lateral del lóbulo hepático izquierdo de donante vivo.

1.4 Consideraciones y variantes anatómicas.

Según la descripción del comité de terminología de la asociación internacional Hepato-pancreato-biliar la división segmentaria del hígado se encuentra determinada según las ramificaciones de primer, segundo y tercer orden de los conductos biliares y arterias hepáticas.⁷⁴

La división de primer orden divide el hígado en hemi hígados derecho e izquierdo, la línea divisoria se conoce como plano medio hepático y corresponde al plano sagital de la vena hepática media.

La división de segundo orden fracciona el hígado en cuatro secciones. El hígado derecho se divide en las sector derecho anterior (segmento V y VIII) y derecho posterior (segmento VI y VII) sin un límite claro establecido. El hígado izquierdo se divide en sector lateral (segmento II y III) y sector medial (segmento IV) por la línea que pasa desde la cisura umbilical a la inserción del ligamento falciforme.

La división de tercer orden depende de cada arteria hepática segmentaria y tiene una aproximación a la descripción clásica de Couinaud's, del sector izquierdo lateral el segmento II superior y el segmento III inferior, del sector derecho posterior los segmentos VI inferior y VII superior y del sector derecho anterior con los segmentos V inferior y VIII superior. *Figura 4.*

El lóbulo caudado o de Spiegel, corresponde al segmento I, es un segmento independiente, aunque forma parte del lóbulo hepático izquierdo (LHI) a efectos quirúrgicos.

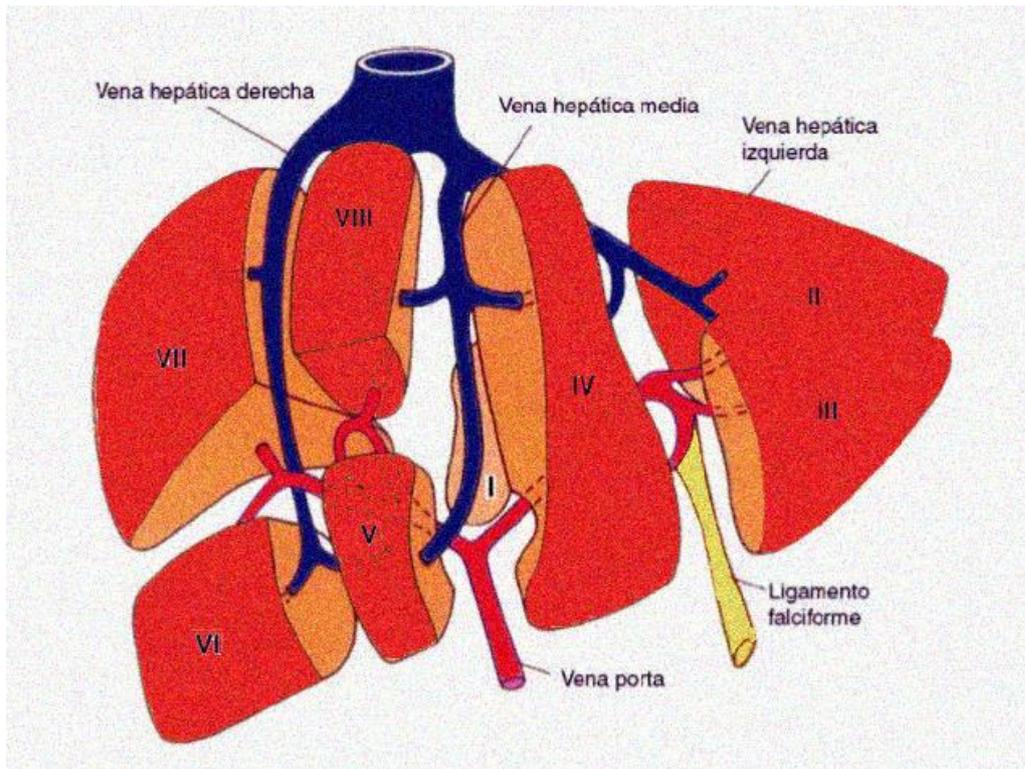


Figura 4. Esquema de la anatomía hepática segmentaria.

1.4.1 Anatomía arterial.

Un adecuado conocimiento de la anatomía vascular es imprescindible para una adecuada planificación de la extracción del injerto y la realización de las anastomosis vasculares, disminuyendo la probabilidad de complicaciones.

Según las descripciones anatómicas clásicas en aproximadamente el 60% de los individuos la arteria hepática común se origina del tronco celiaco dirigiéndose anteriormente y hacia la derecha. Después del origen de la arteria gastroduodenal se denomina arteria hepática propia, desde donde se dirige hacia la porta hepatis donde se divide en arterias hepática derecha e izquierda para cada uno de sus respectivos lóbulos.⁷⁵ Existe una arteria hepática media para el segmento IV que se puede originar de cualquiera de las dos. No

obstante en el 40% de los casos restantes se pueden presentar hasta 9 variaciones anatómicas, que deben ser tenidas en cuenta. *Figura 5.*

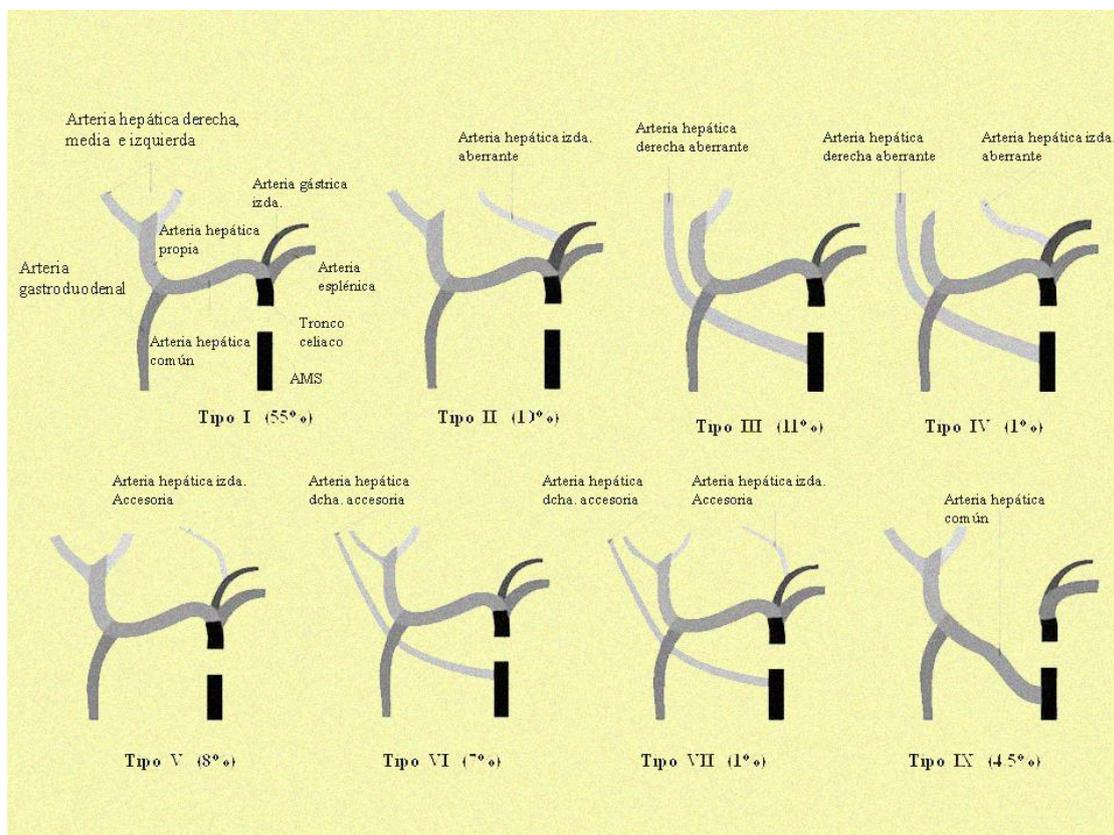


Figura 5. Representación de las variantes anatómicas de la vascularización arterial hepática según Michels.

Adaptado de Radiology Review Manual. © 2007 Lippincott Williams & Wilkins

1.4.2 Anatomía portal.

La vena porta se origina en la unión de las venas esplénica, mesentérica superior y mesentérica inferior. Se dirige hacia la porta hepatis de forma ascendente, donde se divide en sus ramas derecha e izquierda. La vena porta derecha se divide en ramas anterior y posterior en el plano transversal. La vena porta izquierda presenta un segmento inicial horizontal y posteriormente

presenta un recorrido craneal dividiéndose en dos ramas, para los segmentos lateral y medial del LHI. Las diferentes variantes anatómicas se pueden apreciar en la *figura 6*.

1.4.3 Anatomía biliar.

La anatomía biliar presenta un comportamiento modal en aproximadamente el 57 % de los casos, donde los conductos hepáticos principales izquierdo y derecho convergen a la derecha del hilio hepático, por delante de la bifurcación venosa portal. La vía biliar principal se divide en una parte superior, el conducto hepático común, y en una inferior, el conducto biliar común o conducto colédoco, a partir de la entrada del conducto cístico. El conducto hepático izquierdo se forma a nivel intrahepático por la unión de los conductos secundarios de los segmentos II y III, en un plano lateral al ligamento falciforme. Medialmente, se hace extrahepático y recibe un conducto que drena los segmentos I y IV. Tiene una localización contigua y anterior a la vena porta. El conducto hepático derecho es habitualmente más corto que el izquierdo. Se forma por la unión del conducto hepático anterior derecho que drena los segmentos V y VIII, con el conducto hepático posterior derecho que drena los segmentos VI y VII. *Figura 7*.

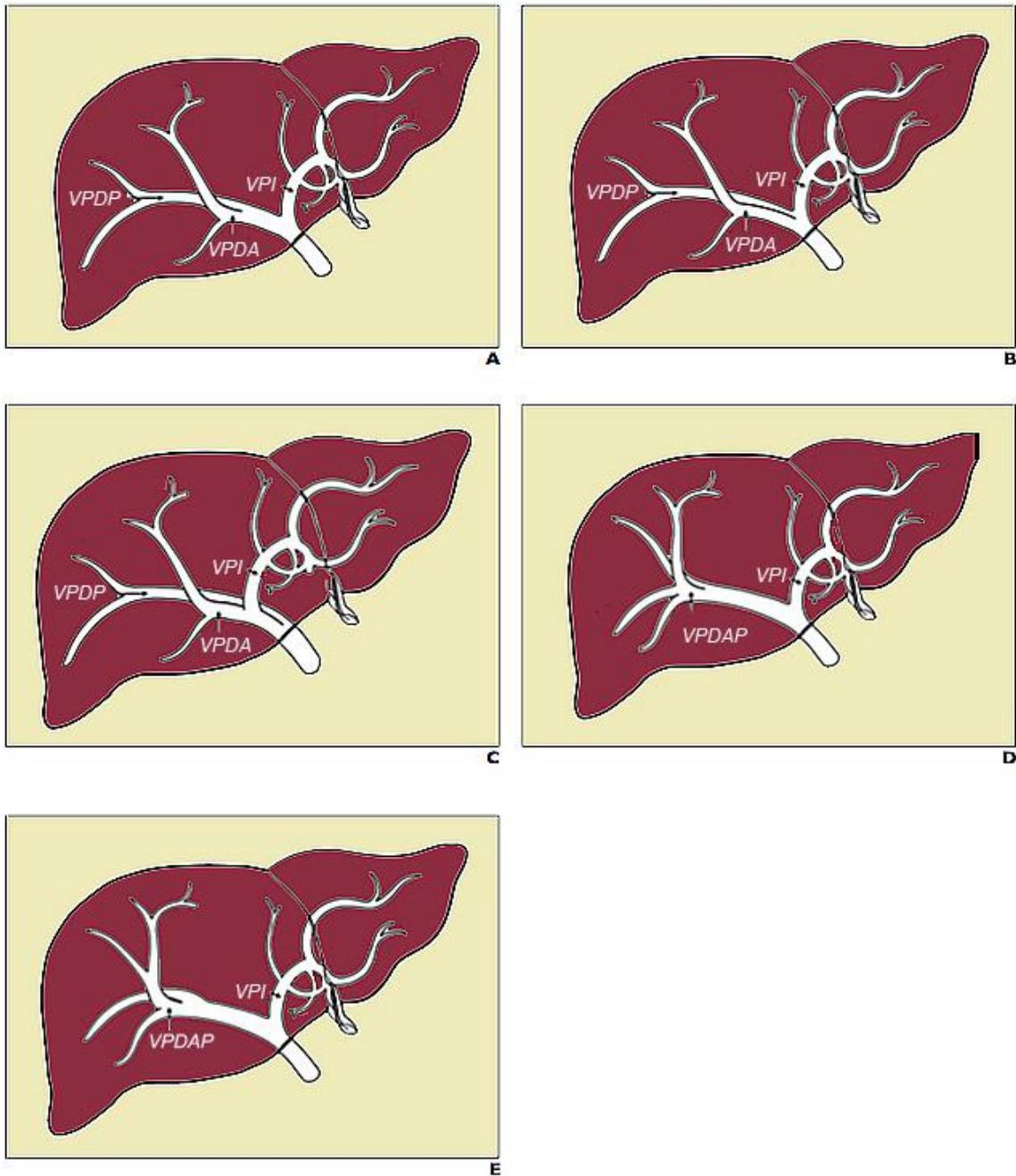


Figura 6. Representación de las variantes anatómicas de la vascularización portal hepática.

VPDA: Vena porta derecha anterior. VPDP: Vena porta derecha posterior. LPDAP: Vena porta derecha anteroposterior. VPI: Vena porta izquierda.

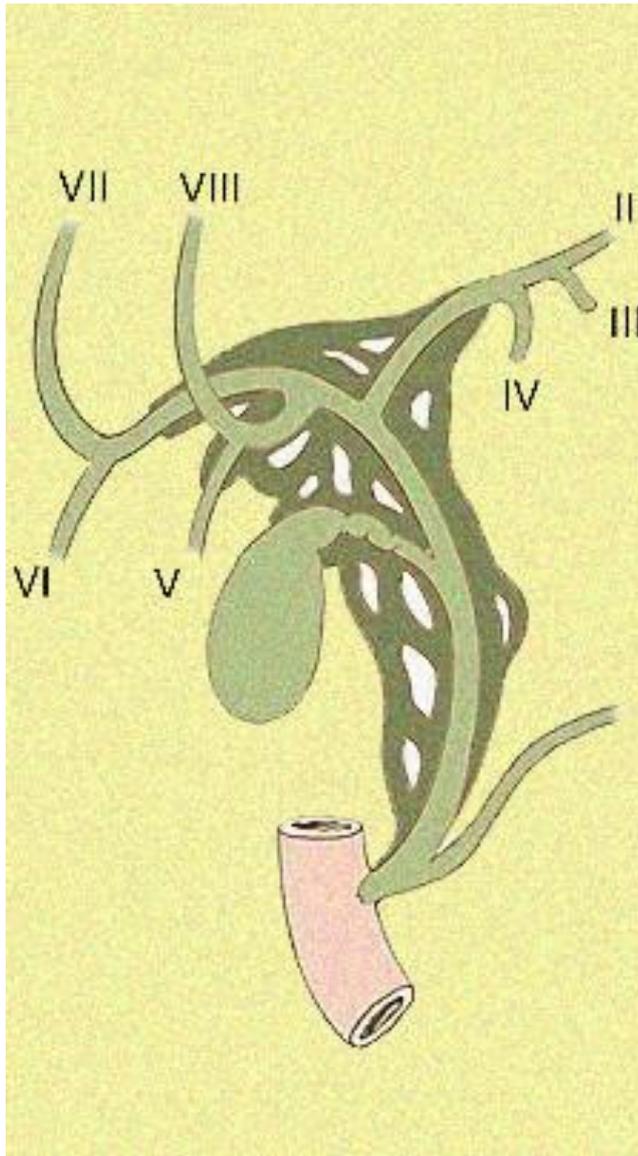


Figura 7. Representación de la anatomía biliar normal.

Existe una gran variabilidad en la confluencia de los radicales biliares secundarios en ambos lóbulos y del radical del segmento IV que puede drenar tanto al conducto derecho como al izquierdo, por lo que un adecuado estudio y conocimiento de la anatomía biliar es imprescindible de cara al TH segmentario. *Figura 8.*

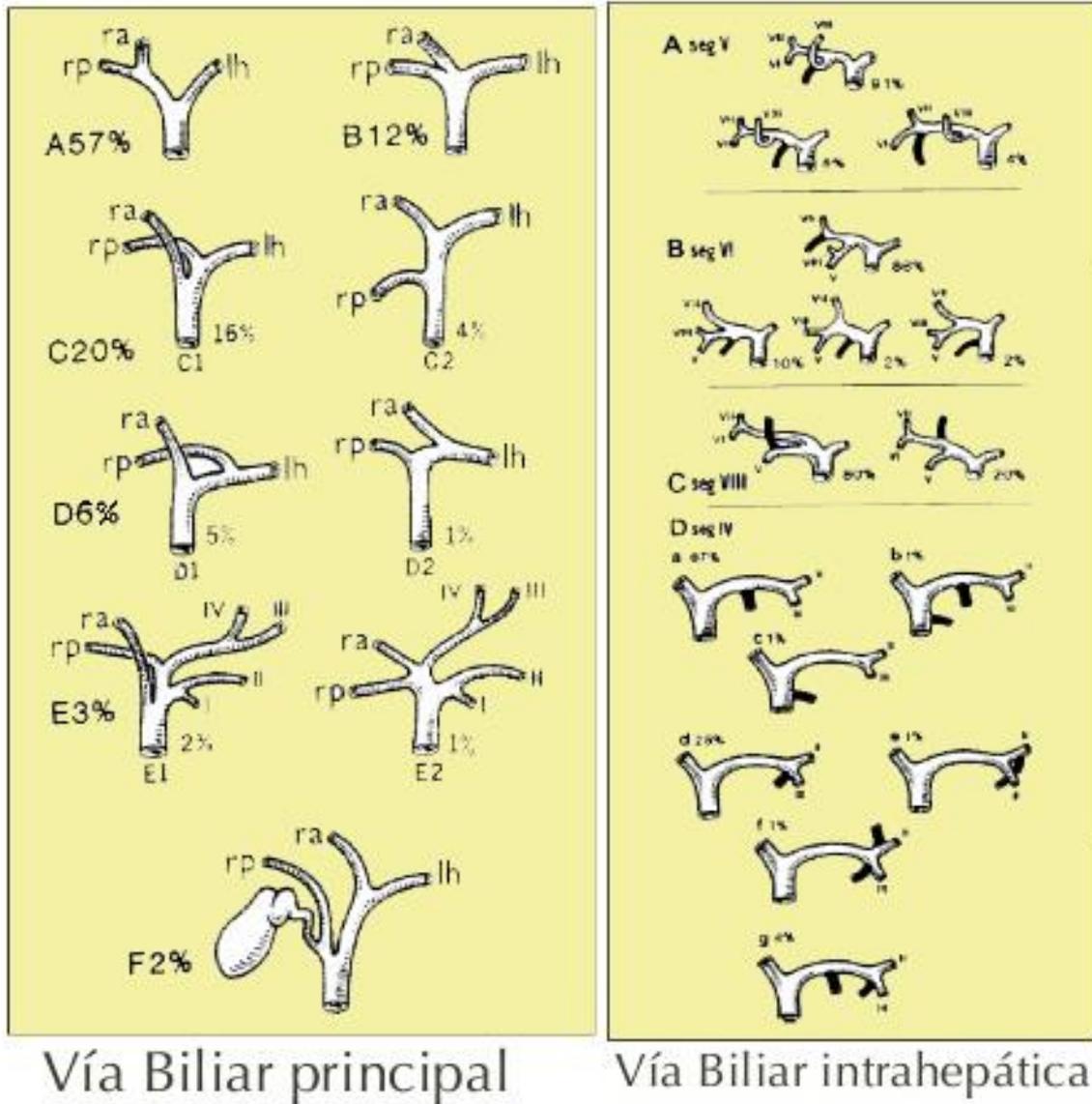


Figura 8. Representación de las variantes anatómicas de la vía biliar.

LH: conducto biliar izquierdo. RA: conducto hepático derecho anterior. RP: conducto hepático derecho posterior.

1.5 Complicaciones del Trasplante Hepático infantil.

Las complicaciones del trasplante se pueden agrupar según el tiempo de presentación, en 1º derivadas del acto quirúrgico o médicas y 2º asociadas a la evolución del injerto.

Las complicaciones quirúrgicas incluyen la disfunción primaria del injerto, trombosis de la arteria hepática, obstrucción del drenaje venosos, trombosis portal y complicaciones biliares.

1.5.1 Disfunción primaria del injerto.

La función inicial del hígado trasplantado es un factor predictor de la evolución postoperatoria temprana y a largo plazo. Una de las principales complicaciones postoperatorias es la disfunción primaria (DP), cuadro que presenta una alta morbi-mortalidad. La DP se produce en aproximadamente el 1% de los trasplantes. Su etiología es desconocida y parece estar relacionada con alteraciones causadas por la isquemia – reperfusión, mala preservación del injerto, tiempo de isquemia prolongado y larga estancia en unidad de cuidados intensivos. Se caracteriza por la presencia de citolisis, con rápido aumento de los niveles séricos de transaminasas, inadecuada producción de bilis, déficit de los factores de coagulación, elevación de los niveles séricos de lactato, necesidad de soporte ventilatorio y hemodinámico, hipoglucemia e insuficiencia renal aguda. Es un evento que amenaza la vida del paciente con una supervivencia muy baja si no se realiza un retrasplante. La supervivencia global del retrasplante secundario a DP es de aproximadamente el 62% a un

año y 47% a los 5 años, cifras significativamente inferiores a la supervivencia global de los injertos primarios.⁷⁶

1.5.2 Trombosis de la arteria hepática.

La trombosis de la arteria hepática (TAH) aparece entre el 5% y 8% de los TH en receptores pediátricos. Se puede presentar de forma insidiosa con aumento progresivo del tiempo de protrombina o rápido empeoramiento de la función hepática. Su sospecha requiere una pronta evaluación con ecografía Doppler o Angiografía por TC. Si existe sospecha de trombosis arterial es obligatorio realizar una arteriografía hepática selectiva para confirmar el diagnóstico y realizar una trombectomía farmacológica mediante urokinasa o factor activador del plasminógeno humano (rTPA). Dado que la vascularización del árbol biliar es exclusiva de la arteria hepática, si la trombosis persiste en el tiempo pueden sobrevenir importantes complicaciones. Cuando se produce una TAH asociada a disfunción del injerto y existe necrosis biliar, la única opción de tratamiento es el retrasplante.

La estenosis de la anastomosis arterial hepática (EAAH) es un tema controvertido, ya que un grupo de pacientes desarrollará TAH secundaria al bajo flujo mientras que otros permanecerán asintomáticos. Este diferente tipo de respuesta parece deberse al tiempo de presentación y a la aparición de disfunción del injerto; en estos caso la terapia endovascular con angioplastia convencional puede resultar una alternativa de especial utilidad.⁷⁷

1.5.3 Trombosis Portal.

Las complicaciones portales tienen una incidencia del 3 al 17%. La trombosis portal (TP) aunque rara, es una complicación que si se presenta de forma súbita puede ocasionar la pérdida del injerto, exigiendo una reparación quirúrgica urgente. Existen varios factores de riesgo para la TP, que incluyen la existencia de venas portas pequeñas, hipoplásicas o escleróticas asociadas con recién nacidos con atresia de las vías biliares, prematuros o con bajo peso al nacer. Cuando la TP se convierte en un estado crónico se genera un estado de hipertensión esplácnica con o sin disfunción hepática y desarrollo de varices gastroesofágicas o en la rama de la Y de Roux, que pueden provocar hemorragia digestiva.⁷⁸

La estenosis en la anastomosis portal puede ser secundaria a discordancia en el calibre de las venas, complicaciones de la técnica quirúrgica o a rotación del injerto y puede evolucionar a TP. Cuando una estenosis de la anastomosis portal produce disfunción del trasplante puede ser tratada mediante angioplastia convencional con buenos resultados.⁷⁹

1.5.4 Obstrucción del drenaje venoso.

La obstrucción del drenaje venoso es una complicación de aparición tardía, producida por una estenosis u obstrucción de la vena cava inferior, su anastomosis o de las venas hepáticas. En las primeras series de TH la obstrucción de la vena hepática o su anastomosis era rara, dado que se empleaba una anastomosis cavo-cava suprahepática. Sin embargo con el uso de la técnica de *piggyback** en los trasplantes reducidos o segmentarios, su

incidencia ha aumentado. Esto se debe probablemente a una combinación de factores, que incluyen el tamaño del vaso, la posición del injerto y el crecimiento de los órganos. Series publicadas han reportado incidencias que oscilan entre el 0% y el 27,7% en trasplantes tipo Split o reducidos. Existen varias técnicas quirúrgicas para proporcionar una anastomosis amplia y de esta manera minimizar la posibilidad de disminución del calibre por torsión o de obstrucción del flujo.

Generalmente su clínica se presenta con ascitis recurrente y/o derrame pleural derecho, a menudo con función hepática normal por lo que el diagnóstico puede ser difícil de realizar, ya que se puede confundir con un retraso en la resolución de la ascitis post trasplante. De forma menos frecuente puede presentarse con alteración de la función hepática o fracaso del injerto, con elevación enzimática y necrosis centrolobulillar que puede confundirse con rechazo celular agudo. La Cavografía con medición de gradientes de presión transtenóticos se considera la mejor técnica diagnóstica y permite la realización de angioplastia o colocación de un stent.⁸⁰

1.5.5 Complicaciones biliares.

Las complicaciones biliares presentan una elevada incidencia con rangos variables entre el 2% y el 30% de los receptores de TH infantil, existiendo datos que apoyan una relación entre las complicaciones biliares y el diámetro de la vía biliar, observando que cuando el diámetro de la vía biliar es inferior a 4 mm y la anastomosis biliar se realiza mediante hepaticoyeyunostomía el porcentaje de complicaciones biliares aumenta.^{81,82}

1.5.5.1 Fuga biliar.

Las fugas biliares precoces se producen entre el 2 y el 15% de los casos y se manifiestan por la presencia de contenido biliar en los drenajes quirúrgicos abdominales o por el desarrollo de una colección perihepática, que al ser evacuada resulta ser de contenido biliar. Las fugas biliares suelen ser el resultado de una división inadvertida de un radical biliar durante la disección del hilio hepático, al quedar un radical separado de la vía principal y o estar expuesto en la superficie de corte tras la separación del injerto. De una forma menos frecuente la fuga se puede producir por la existencia de una fuga en la anastomosis biliar.

La mayoría de las fugas biliares se pueden resolver con el drenaje simple de la colección, en particular las fugas de la superficie de corte. Aunque en algunos casos es necesaria la descompresión de la vía biliar. Esta descompresión se hace mediante la realización de una colangiografía retrograda endoscópica en el caso de que se trate de un injerto completo o segmentario con anastomosis bilio-biliar, o mediante colangiografía transparietohepática y drenaje biliar si la anastomosis es bilio-entérica con Y de Roux. Estas dos técnicas pretenden disminuir la presión intrabiliar y reestablecer el paso normal de la bilis al intestino dando lugar a una disminución de la fuga biliar.⁸³

En contadas ocasiones es necesaria la exploración quirúrgica de la anastomosis biliar, no obstante siempre se debe tener en consideración que una fuga biliar de alto débito y persistente puede ser el resultado de una necrosis isquémica de la vía biliar, secundaria al desarrollo de TAH.

1.5.5.2 Estenosis Biliar Anastomótica

La estenosis biliar anastomótica (EBA) es una disminución focal del diámetro de la zona de anastomosis bilio-entérica o bilio-biliar. Su incidencia se encuentra entre el 2 y el 35% dependiendo de las series.^{84,85} Su cuadro clínico es pobre y se caracteriza por la presencia de ictericia, acolia, fiebre y colangitis recurrente. El aumento de los niveles de gama-glutamilttransferasa (GGT) puede estar relacionado con mayor severidad del cuadro.

El diagnóstico de la EBA se realiza mediante ecografía, tomografía computarizada (TC) o colangiografía RM, existirá de dilatación de la vía biliar intrahepática y será posible demostrar la zona de estrechamiento de la anastomosis, hallazgos que pueden ser de gran dificultad dependiendo del tamaño del receptor.

Los factores de riesgo para desarrollar una fuga biliar y una estenosis anastomótica son comunes e incluyen una técnica quirúrgica inadecuada, complicaciones arteriales (TAH, EAAH o la isquemia local de la vía biliar del donante), el tipo de reconstrucción biliar y el tipo de injerto. La presencia de una fuga biliar se asocia con desarrollo tardío de EBA. Otro factor que parece relacionado es la edad y el uso de criterios ampliados en la selección del donante.⁸⁶

Las EBA que se presentan en los primeros 3 meses después de la cirugía se consideran tempranas y suelen ser debidas a fallos técnicos de la propia cirugía. Las EBA que se consideran tardías presentan un inicio a partir de los 6 meses y son consecuencia del desarrollo de cambios inflamatorios

locales debidos a isquemia y fugas biliares principalmente y pueden aparecer incluso 10 años después del TH. Existen datos que sugieren que las EBA de aparición tardía necesitan un mayor número de procedimientos terapéuticos.⁸⁷

1.5.5.3 Estenosis Biliar No Anastomótica

El término estenosis biliar no anastomótica (ABnA) hace referencia a las estrecheces del vía biliar intrahepática o de la vía biliar extrahepática en los injertos con anastomosis tipo bilio-biliar, colédoco-colédoco o en los trasplantes multiviscerales. La incidencia de EBnA varía entre el 5% y el 25%. En algunas series se ha reportado una mayor incidencia probablemente debido al uso de criterios ampliados en la selección de donantes y en injertos de donante cadáver con muerte por parada cardíaca; Este no parece ser el caso en el TH pediátrico, donde la selección de donantes sigue unos criterios muy estrictos. La incidencia de EBnA es baja en los casos de TH de donante vivo, y los casos existentes normalmente representan un cuadro de colangitis esclerosante.⁸⁸

La presentación clínica de la EBnA es la de un cuadro de colestasis, a menudo con episodios de colangitis. En aproximadamente el 50% de los casos se manifiesta en el primer año postrasplante y se pueden apreciar formas progresivas hasta en dos tercios de los casos, con una tasa de pérdida del injerto a 10 años que puede alcanzar el 50%.^{82,89}

Las formas más severas de EBnA se presentan con la TAH aguda. La ausencia de perfusión arterial colateral en la vía biliar, da como resultado una necrosis biliar parcial o completa, donde las células epiteliales descamadas

unidas a sales biliares generan moldes intraluminales y estenosis difusas. Cuando la TAH se presenta de forma tardía o existe EAAH se pueden apreciar cuadros leves gracias al desarrollo de circulación colateral por vía intrahepática, entérica o capsular.

La EBnA se puede subclasificar según su etiología en: secundaria a TAH, secundaria a lesión microangiopática (lesión por preservación, tiempo de isquemia prolongada, donante cadáver) o secundaria a lesión inmunológica (incompatibilidad ABO, rechazo, enfermedad hepática autoinmune e infección por Citomegalovirus).

Los factores de riesgo que han sido identificados incluyen el uso de solución preservante UW (frente a la solución de HTK de baja viscosidad), La creación de anastomosis bilioentérica con reconstrucción en Y de Roux, infección por CMV postoperatoria y la CEP como enfermedad hepática subyacente.⁹⁰ En contraste, el tiempo de isquemia no es un factor de riesgo significativo. Otros posibles factores de riesgo son la edad del donante y la calidad del órgano, la presencia de episodios de rechazo repetidos y la escasa concordancia HLA. Los niveles séricos postquirúrgicos de las enzimas hepáticas pueden ser de utilidad en su sospecha, donde una elevación severa puede ser indicador de la existencia de lesión de conservación o de mala calidad del injerto.⁸⁵ La Esteatosis hepática severa macrovacuolar del donante (> 25%) se ha descrito como factor de riesgo, dado que la microcirculación hepática generalmente empeora tras realizar el implante de hígados grasos.⁹¹ Además, varios factores inmunológicos pueden aumentar el riesgo de EBnA como en el rechazo crónico, donde la lesión no se encuentra directamente en

el epitelio biliar, pero si a nivel de la microcirculación biliar. También se ha observado una predisposición genética a desarrollar EBnA en receptores con la mutación CCR5-32.⁹²

1.5.5.4 Conducto biliar excluido

Un conducto biliar excluido (CBE) es aquel que no tiene continuidad con el árbol principal en un injerto segmentario o reducido. Su incidencia puede llegar al 40%. Los signos sugestivos de CBE son la presencia de fuga biliar persistente, hiperbilirrubinemia directa y en las pruebas de imagen la evidencia de un radical aislado dilatado. Se debe sospechar cuando un paciente presenta colestasis con coloración normal de las heces. Cuando un radical se encuentra excluido se puede drenar de forma percutánea mediante CTPH y colocación de un catéter de drenaje externo, para esperar su atrofia secundaria o realizar una intervención quirúrgica para incluirlo en la anastomosis biliar.⁹³

1.5.6 Tratamiento de las estenosis biliares.

Las estrategias de tratamiento para las estenosis biliares se basan en el tipo y severidad de la complicación. En aquellos pacientes en los que las pruebas de imagen identifican una dilatación leve de la vía biliar pero que no presentan alteraciones bioquímicas y se encuentran asintomáticos no deben ser sometidos a ningún tipo de intervención, aunque es conveniente realizar un seguimiento clínico estrecho.

En los pacientes que se identifica una dilatación de la vía biliar, alteraciones bioquímicas con elevación de la bilirrubina y de la GGT y han presentado al

menos un cuadro de colangitis (ictericia, fiebre y leucocitosis) o de obstrucción biliar se debe realizar un tratamiento des obstructivo de la vía biliar.

El enfoque no quirúrgico es la estrategia de primera línea, en los pacientes con anastomosis bilio-biliar mediante Colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) y en aquellos con anastomosis bilioentérica con CTPH. En la *figura 9* se puede apreciar un algoritmo para el tratamiento de las estenosis biliares.

Las estenosis biliares (EB) pueden ser tratadas de forma no quirúrgica entre el 60 y el 90% de los casos y aproximadamente el 20% requerirá de una revisión quirúrgica. En la actualidad el tratamiento de elección en pacientes con estenosis biliar y anastomosis bilioentérica es la CTPH con intervencionismo biliar, constituyendo el pilar de referencia en el TH infantil, dado que este es el tipo de anastomosis usada más frecuentemente.⁹⁴

La CTPH con dilatación biliar presenta unas tasas de éxito técnico entre el 76 y el 89% y una tasa de complicaciones de aproximadamente el 6%⁹⁵. Las tasas de permeabilidad primaria tras la realización de CTPH y dilatación biliar son de aproximadamente el 60%.⁹⁶

La recurrencia de las estenosis biliares con necesidad de realizar una nueva CTPH e intervencionismo biliar se encuentra entre el 40% y el 69%. Los factores predictores de recurrencia son la TAH y la coexistencia de EBA con EBnA.⁹⁷

Tradicionalmente se han utilizado como parámetros de mejoría tras la realización de una dilatación biliar, la homogenización de la zona anastomótica y desaparición de la estenosis o presencia de estenosis residual inferior al 30%

sin tener en cuenta el número de dilataciones biliares necesarias,⁹⁸ no obstante en la población pediátrica no existen claros criterios para establecer la indicación de un Stent biliar.^{99,100}

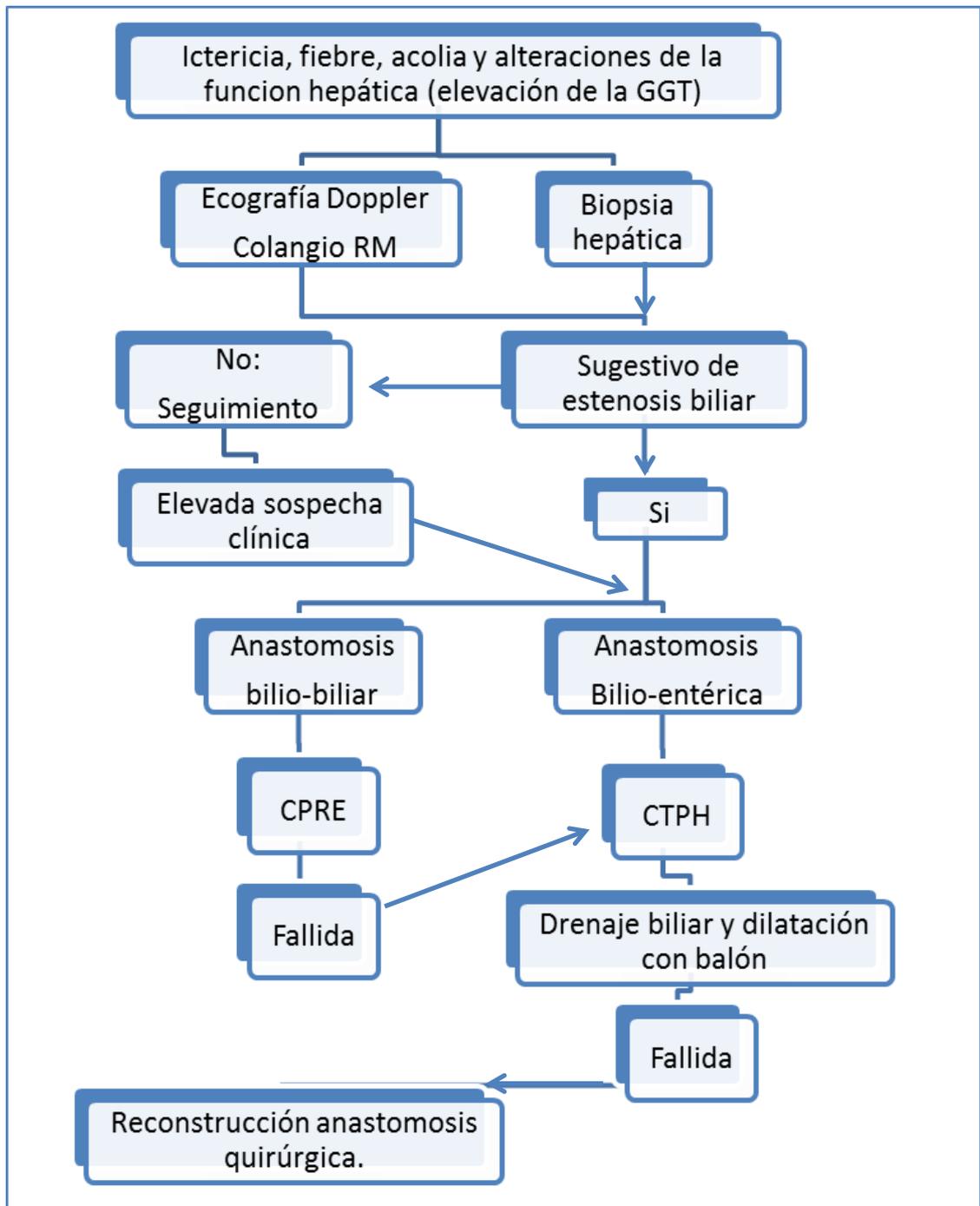


Figura 9. Algoritmo propuesto para el diagnóstico y tratamiento de las estenosis biliares en el trasplante hepático infantil.

1.6 Justificación.

El trasplante hepático infantil es una técnica quirúrgica con efectividad demostrada para el tratamiento de muchas patologías graves. El TH es una técnica en constante evolución, pero que no está libre de complicaciones. En especial, las complicaciones biliares representan las que mayor morbilidad ocasiona, incluso generando un riesgo de pérdida del injerto.

El Hospital Universitario La Paz es punto de referencia a nivel nacional siendo uno de los centros acreditados donde más TH infantiles se realizan.

La unidad de radiología vascular e intervencionista del Hospital Universitario La Paz ha experimentado un continuo crecimiento en los últimos 10 años, aplicando múltiples innovaciones técnicas y ha llegado a duplicar el número de intervenciones pediátricas, realizando procedimientos cada vez de mayor complejidad.

Dado el alto número de casos de complicaciones biliares presentes en nuestro centro, se ha considerado necesario estudiar los datos relacionados con la Colangiografía transparietohepática y dilatación biliar como tratamiento de primera opción en las estenosis biliares del TH infantil.

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis:

La alteración de la vía biliar es una de las complicaciones más importantes después del Trasplante Hepático infantil. La colangiografía percutánea trasparietohepática y la dilatación biliar representan la mejor técnica de diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Existen factores que influyen en el desarrollo de estas complicaciones biliares y estos pueden utilizarse como factores pronósticos en la posterior evolución de esta patología.

Dado que existen varias formas de presentación de la estenosis biliar en el TH infantil, las características de imagen en la CTPH y el número de dilataciones realizadas para tratarlas, pueden ser útiles como factores pronósticos en la evolución del cuadro y predictivas respecto a la necesidad de futuros tratamientos.

2.2 Objetivos.

2.2.1 Objetivo principal:

Establecer la efectividad de la Colangiografía transparietohepática, drenaje biliar y dilatación con balón como técnica de elección en el tratamiento de las estenosis de la vía biliar en el trasplante hepático infantil.

2.2.2 Objetivos secundarios:

2.2.2.1 Describir la tasa de complicaciones relacionadas con la CTPH e intervencionismo biliar.

2.2.2.2 Establecer la evolución de los pacientes del estudio, en términos de mejoría clínica, analítica y de imagen.

2.2.2.3 Determinar posibles nuevos factores de riesgo en la aparición de estenosis biliares.

2.2.2.4 Identificar posibles criterios pronósticos que puedan servir para evitar re intervenciones.

2.2.2.5 Detectar las posibles variables implicadas en la aparición de una oclusión biliar no dilatatable.

2.2.2.6 Establecer la utilidad de los stents en la vía biliar postrasplante.

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

3.1 Diseño del estudio.

El presente trabajo ha sido realizado en su totalidad en la unidad de radiología vascular e intervencionista del Hospital Universitario de La Paz.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de casos y controles realizado a partir de una base de datos, compuesta por un total 299 pacientes.

Grupo de estudio constituido por todos los receptores de trasplante hepático infantil que presentaron dilatación de la vía biliar intrahepática y precisaron de la realización de Colangiografía transparietohepática e intervencionismo biliar entre enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2015, el total de pacientes para este grupo ha sido de 45.

El grupo de control incluye los pacientes infantiles con trasplante hepático o multivisceral realizados desde el 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre de 2015, que no presentaron estenosis de la vía biliar ni necesitaron la realización de CTPH. Se ha excluido de este grupo control a los pacientes que precisaron de un retrasplante y a los que no disponían de las variables quirúrgicas establecidas. Se dispone de 254 para su inclusión. Cabe destacar que durante este periodo no es produjeron cambios en la técnica quirúrgica que puedan alterar la validez de los controles.

Se ha revisado la historia clínica, el protocolo quirúrgico del trasplante, las pruebas analíticas y de radiodiagnóstico, las imágenes de los procedimientos y los resultados de todas las CTPH e intervencionismos biliares.

Todos los pacientes incluidos en el grupo de casos tienen el consentimiento informado para la realización de colangiografía transparietohepática, drenaje y dilatación biliar (Anexo 1).

El manejo de datos ha sido anonimizado y el proyecto aprobado por la comisión de investigación IdiPaz y el comité de ética de la investigación del Hospital Universitario La Paz (Apéndices 2 y 3).

3.2 Materiales:

3.2.1 Variables estudiadas en casos y controles:

3.2.1.1 Variables del receptor:

Género.

Edad a la que se realizó el trasplante.

Patología principal que indica el trasplante.

Grupo sanguíneo y factor Rh.

Estadio en el momento del TH según la clasificación de la United Network for Organ Sharing (UNOS).

3.2.1.2 Variables del donante:

Género.

Edad.

Tipo de donante: vivo o cadáver

Compatibilidad sanguínea.

3.2.1.3 Variables intraoperatorias:

Tipo de trasplante.

Tiempo de isquemia fría: Tiempo transcurrido desde el *clampaje* vascular del injerto hasta la liberación de las anastomosis vasculares en el receptor.

Tiempo de fase anhepática: Caracterizada por la ausencia anatómica y funcional de hígado en el receptor, inicia con la hepatectomía del receptor y finaliza cuando las anastomosis vasculares están terminadas y abiertas.

Tiempo quirúrgico total.

3.2.1.4 Variables postoperatorias:

Pico máximo de elevación enzimática postrasplante de Aspartato aminotransferasa (AST) y Alanina aminotransferasa (ALT).

Presencia de rechazo agudo.

Situación clínica actual.

3.2.2 Variables estudiadas en los casos:

3.2.2.1 Variables prequirúrgicas del receptor:

Niveles séricos previos a la realización de la CTPH y drenaje biliar: AST, ALT y Gamma glutamiltranspeptidasa (GGT).

Niveles séricos previos a la realización de la CTPH y drenaje biliar de las enzimas Lactato deshidrogenasa (LDH) y Fosfatasa alcalina (FA).

Niveles séricos previos a la realización de la CTPH y drenaje biliar de bilirrubina total.

3.2.2.2 Pruebas de imagen:

Ecografía abdominal o Colangiografía por Resonancia magnética con evaluación del parénquima hepático y diámetro de los radicales biliares en su tercio medio, antes y después de la realización de la CTPH.

Permeabilidad de la arteria hepática del trasplante, evaluada mediante ecografía Doppler.

3.2.2.3 Colangiografía transparietohepática:

Tiempo en días transcurrido desde la realización del trasplante y la CTPH.

Tipo de estenosis biliar y morfología de la misma.

Presencia de oclusión de la anastomosis biliar no dilatada.

Número de CTPH realizadas.

Número de dilataciones necesarias para solucionar la estenosis.

Necesidad del uso de balón cortante.

Necesidad del uso de stent biliar.

Complicaciones relacionadas con los procedimientos.

Necesidad de intervención quirúrgica para reparar la anastomosis biliar por imposibilidad de realizar dilatación con balón.

3.2.2.4 Seguimiento:

Tiempo de seguimiento en años tras la realización de la CTPH.

Evolución clínica y situación actual.

Nivel sérico de AST, ALT, GGT, LDH, FA y bilirrubina al mes, 6 meses y 1 año posterior a la realización de intervencionismo biliar y última disponible.

Cambios en el diámetro de la vía biliar en las pruebas de imagen de control.

3.3 Métodos:

3.3.1 Análisis estadístico.

Las variables cualitativas han sido expresadas mediante el número de casos válidos y su porcentaje respecto al grupo perteneciente y al total.

Las variables cuantitativas se expresaron en forma de media \pm desviación típica de la media y rango (mínimo-máximo).

Las variables categóricas se analizaron mediante el test exacto de Fischer o prueba de Chi-cuadrado, índice de probabilidad y correlación de Yates.

La estimación de supervivencia se realizó mediante el análisis de Kaplan Meier, evento definido como presentación de mortalidad.

La estimación de permeabilidad primaria de la dilatación biliar se realizó mediante el análisis de Kaplan Meier, evento definido como presentación de reestenosis biliar postratamiento.

En todas las variables cualitativas analizadas, previamente se contrastó la homogeneidad de la muestra mediante prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, y posteriormente prueba de Levene para igualdad de varianzas y prueba t de Student para igualdad de medias. Para la regresión multivariable se realizó un análisis de la varianza ANOVA. Se consideró de significancia estadística un valor P menor a 0,05.

El análisis estadístico se ha llevado a cabo en conjunto con el servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz, con la Doctora Rosario Madero mediante el programa informático SPSS (IBM).

3.3.2 Protocolo de exploración ecográfica.

Los estudios ecográficos de trasplante hepático y multivisceral se han realizado en el Hospital Infantil del Hospital Universitario de La Paz mediante un equipo de ultrasonidos de última generación (Toshiba Aplio) por un especialista en radiodiagnóstico con dedicación exclusiva a la radiología pediátrica, con el paciente en la camilla de exploración en decúbito supino y lateral. Se utilizó un transductor convexo o lineal de alta frecuencia, dependiendo del tamaño y peso del paciente. En primer lugar se ha llevado a cabo un estudio sistemático del parénquima hepático, explorando su ecoestructura y disposición general, en busca de colecciones abdominales o lesiones ocupantes de espacio.

En caso de haber encontrado la vía biliar dilatada, se ha realizado una medición de la misma en la zona de máximo calibre a nivel hiliar y de los radicales biliares de segundo orden en el tercio medio del hígado.

En la exploración Doppler se ha estudiado la arteria hepática, demostrando su permeabilidad mediante Doppler color y estudio Doppler pulsado de la velocidad sistólica máxima, la morfología de la onda, el tiempo de aceleración y el índice de resistencia, para descartar la existencia de estenosis proximal o signos de rechazo. La vena porta se ha medido en modo B (representación visual en escala de grises de la ecografía) a nivel de la anastomosis, donde se ha realizado estudio Doppler pulsado con análisis del sentido de flujo y comparación de las velocidades transanastomóticas. Las venas hepáticas se han estudiado mediante Doppler color para demostrar su permeabilidad.

3.3.3 Protocolo de estudio de Colangiografía por Resonancia

Magnética.

Los estudios de Resonancia Magnética se han realizado en un equipo de RM abierta de alto campo (Philips Achieva 1.5 Tesla), con o sin anestesia general dependiendo de la situación y tolerancia del paciente. Tras situar al paciente sobre la mesa de exploración en decúbito supino se coloca una bobina de superficie multicanal, centrada sobre el hemiabdomen superior. Las secuencias que se obtenidas son:

- a) Secuencia de localización en los 3 planos del espacio.

b) Secuencia de eco de gradiente potenciada en T1, en fase y fuera de fase en el plano axial.

c) Secuencia rápida de eco de espín potenciada en T2 en el plano axial.

d) Secuencia colangiográfica: Secuencia rápida de eco de espín potenciada en T2 con saturación grasa, obtenida en los planos coronal oblicuo centrada en la vía biliar principal, de 20 mm. de grosor de corte y en los planos coronal y axial de todo el hígado con grosor de corte de 3 mm. Posteriormente se ha realizado un postprocesado de imagen para obtener una reconstrucción 3D.

3.3.4 Protocolo de la Colangiografía transparietohepática y dilatación biliar:

Todos los procedimientos intervencionistas fueron realizados por un médico adjunto de Radiología vascular e intervencionista con un mínimo de 2 años de experiencia.

Las intervenciones fueron realizadas en su totalidad bajo anestesia general, inducción previa con sevoflurano e intubación endotraqueal o mascarilla laríngea para ventilación mecánica (Respirador Jullian ST) y sedoanalgesia IV.

La secuencia realizada fue la siguiente:

El paciente se posicionó en decúbito supino en la mesa radiotransparente de la sala de radiología vascular intervencionista (Phillips Integra o Phillips Allura) y se realizó una primera inspección ecográfica del área

hepática para escoger el abordaje más adecuado. A continuación se procedió a la desinfección de todo el abdomen superior y el tórax inferior mediante solución estéril de Betadine o Cristalmina y posteriormente se cubrió con campo estéril.

La guía ecográfica se realizó con un ecógrafo Phillips (HD7), General Electric (Logic book XP) o Siemens (Acuson P300) con sonda convexa de 5 a 7 megahercios cuando la profundidad era superior a 8 cm y con sonda lineal de 10 a 12 megahercios en las más superficiales; en ambos casos, cubierta con funda estéril desechable.

Los posibles abordajes fueron: intercostal en hipocondrio derecho, mesogástrico y subxifoideo. Se hizo una inspección hepática en busca de un radical biliar de calibre superior a 1 mm. localizado en el tercio medio del parénquima hepático, con el fin de evitar punciones centrales, ya que estas tienen mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas y prescindir de punciones periféricas que pueden dificultar la introducción del material. La utilización de la modalidad Doppler color y/o pulsado se utilizó para diferenciar la vía biliar de los radicales venosos portales, que también presentan paredes ecogénicas y siempre discurren en paralelo.

La punción se realizó mediante aguja de Chiba (Cook medical) 22 Gauge (G) hacia el radical biliar elegido intentando evitar las estructuras vasculares. Se puede comprobar que la punta de la aguja se encuentra en el interior de la vía biliar (VB) si al retirar el fiador y aspirar con jeringa se obtiene bilis, o mediante la visualización del árbol biliar en la pantalla de fluoroscopia al inyectar contraste yodado (Iomeron 300 Bracco). *Figura 10.*

En caso de que no se consiguiera un abordaje claro mediante la guía ecográfica, se procedió a la técnica tradicional mediante escopia. Se avanzó poco a poco la aguja inyectando contraste hasta que se consiguió la visualización de la vía biliar, no obstante esta técnica habitualmente requiere un mayor número de punciones y mayor tiempo de fluoroscopia, con el subsecuente aumento de las posibles complicaciones y la clara elevación de la dosis de radiación.

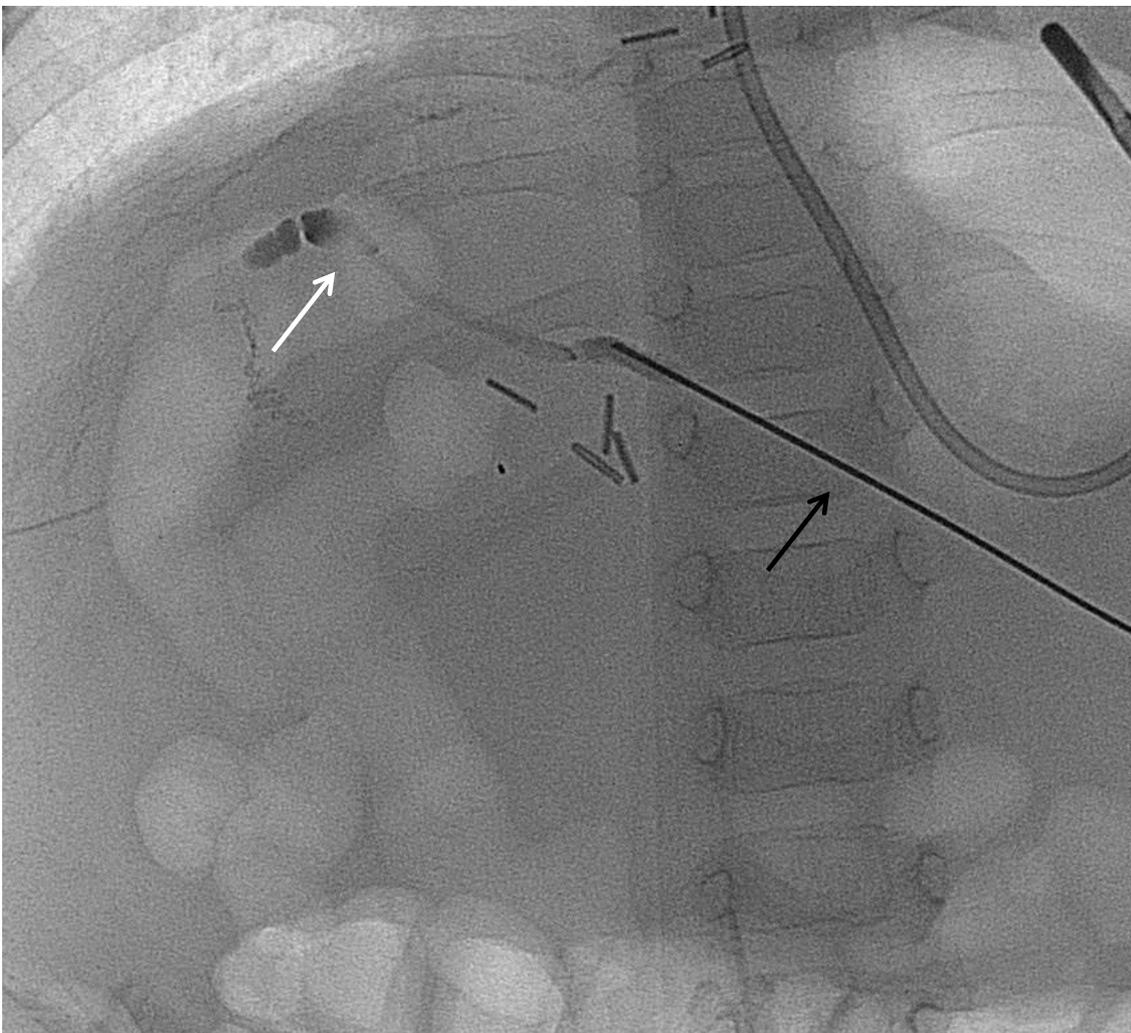


Figura 10. Abordaje biliar izquierdo.

Se aprecia la aguja de Chiba (flecha negra) y repleción de la vía biliar con contraste yodado (flecha blanca).

La técnica de cateterización de la vía biliar fue la siguiente:

Una vez garantizada la estabilidad de la punta de la aguja en la vía biliar se introdujo una microguía con punta atraumática de oro dentro de la VB (Nitrex ev3) de calibre 0,021 pulgadas, y se llevó lo más distal posible para obtener un adecuado soporte. *Figura 11.*

Sin perder la guía se retiró la aguja y se introdujo un sistema de catéter coaxial con fiador metálico (AccuStick™ Boston Scientific), que en su parte interior tiene un diámetro de 0,035". *Figura 12.* En ocasiones la consistencia del parénquima hepático dificulta esta maniobra y se debe ser muy cuidadoso para evitar laceraciones de la cápsula.

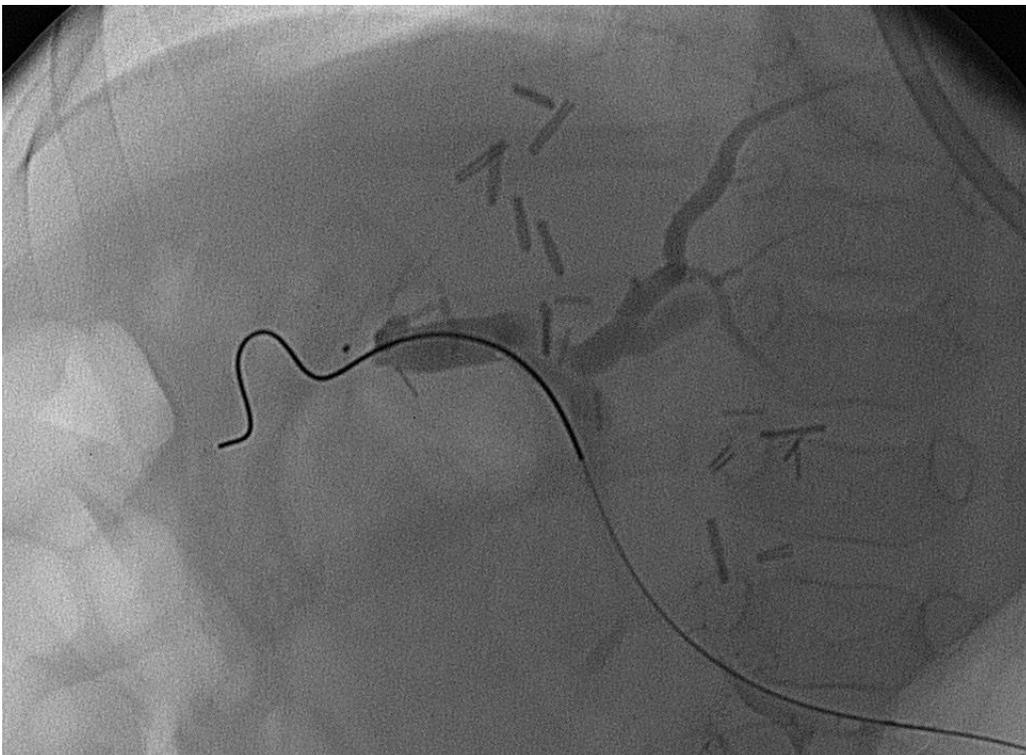


Figura 11. Paso de la microguía al interior de la vía biliar.



Figura 12. Introducción del sistema coaxial accustick.

A continuación y mediante una guía hidrofílica (Terumo 0,035”) se hizo un intercambio del sistema accustick a un introductor valvulado convencional (Arrow o Terumo) de calibre 6 French (Fr). Se inyectó contraste hasta conseguir una adecuada repleción del árbol biliar y se buscó la anastomosis biliar. Con un catéter diagnóstico tipo multipropósito de 4 Fr. y la guía hidrofílica se atravesó la estenosis y se pasó distalmente el catéter multipropósito al asa aferente de la anastomosis. *Figura 13.*

Las estenosis fueron clasificadas como anastomóticas y no anastomóticas de acuerdo a la descripción clásica. Las EBA fueron divididas

según su morfología en focales y espiculadas. Las estenosis focales son aquellas en la que la zona de disminución de calibre afecta de forma exclusiva a la anastomosis. Las estenosis espiculadas son en las cuales la estrechez anastomótica progresa hacia varios radicales biliares en su zona de confluencia otorgándole una forma de estrella.



Figura 13. Paso a través de la estenosis

La flecha blanca marca la zona de anastomosis. Puede verse el catéter multipropósito de 4 fr. (flecha negra) con su extremo distal en el asa de la hepaticoyejunostomía.

Se realizó un cambio de la guía hidrofílica a una de mayor rigidez (Amplatz súper Stiff Boston Scientific 0,035") para aportar mayor soporte y evitar la pérdida de la misma durante la dilatación. Se utilizaron balones convencionales (Mustang de Boston Scientific o Evercross de EV3) cuyo

diámetro fue elegido dependiendo del calibre del radical central de mayor tamaño; en general, de 4 a 6 mm. El inflado del balón se realizó con un presurizador - manómetro convencional hasta conseguir la máxima presión recomendada. *Figura 14.*

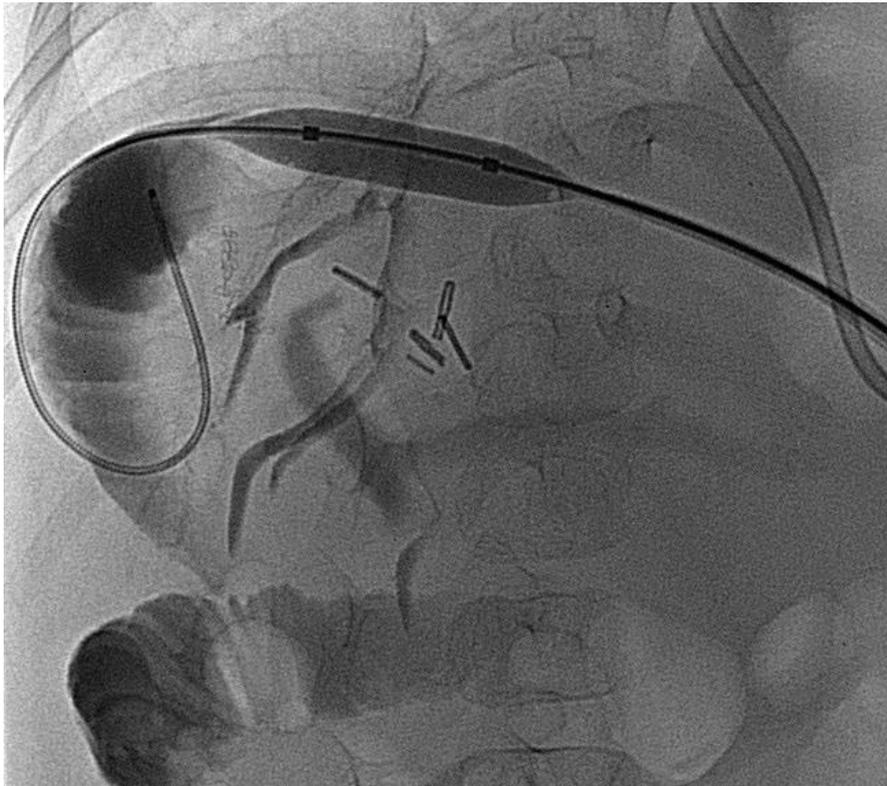


Figura 14. Balón convencional inflado en la anastomosis.

Se desinfló y retiró el balón sin perder la guía y se comprobó el resultado de la dilatación mediante la inyección de contraste desde el lateral del introductor. *Figura 15.* Se debe estar atento a la existencia de fugas o posibles complicaciones. Si la estenosis no se resolvió por completo se realizó sobre

dilatación con un balón de mayor calibre o con un balón cortante (Cutting balón Boston Scientific).

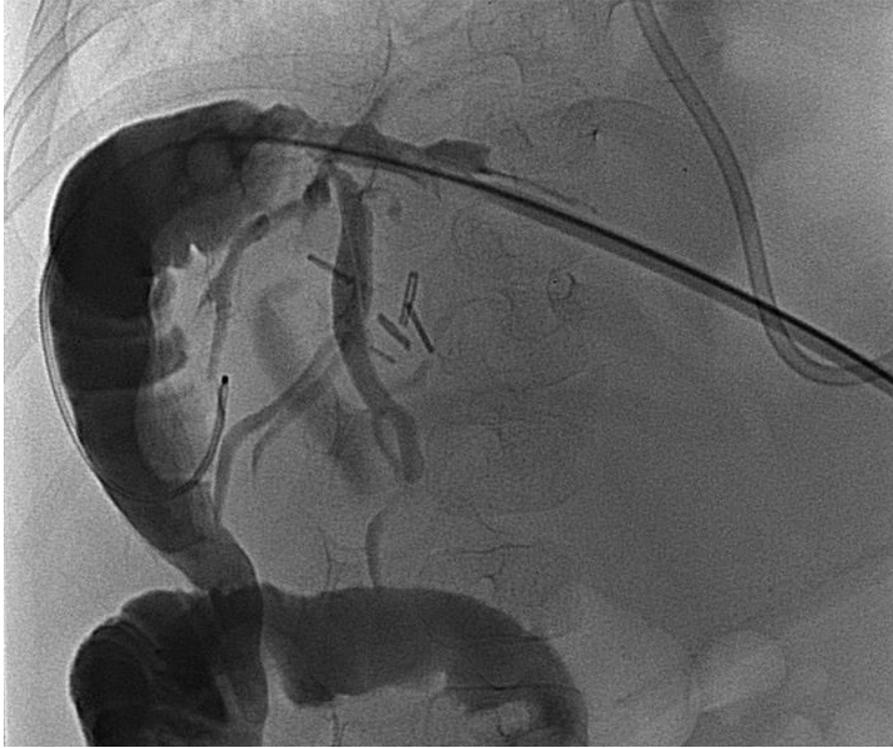


Figura 15. Colangiografía de control posterior a la dilatación.

Finalmente para realizar el drenaje biliar (DB) se implantó un catéter de drenaje interno-externo de 7 Fr. (PE Biliary drainage catheter - ring. Argon medical devices) teniendo la precaución de que todos los orificios internos estuviesen alojados en la vía biliar para evitar posibles episodios de hemobilia.

Figura 16.

El drenaje biliar interno-externo se dejó conectado a bolsa las primeras 48 horas para conseguir una disminución de los niveles séricos de bilirrubina y

posteriormente se cerró para que funcionara como drenaje interno y así evitar pérdidas innecesarias de electrolitos. Otra función de este catéter es servir como tutor en la vía biliar, asegurando la continuidad del drenaje.



Figura 16. Catéter de drenaje biliar interno-externo.

Los controles de la CTPH y dilatación biliar se realizaron en un plazo no inferior a 2 semanas. Primero se introdujo una guía por el catéter de drenaje y este se intercambió a un introductor convencional para efectuar series

colangiográficas tras la inyección de contraste yodado. Los parámetros evaluados para considerar una dilatación como efectiva han sido:

1. Recuperación del diámetro normal del árbol biliar.
2. Homogenización y ausencia de estenosis morfológica de la anastomosis bilio-entérica y los radicales principales.
3. Velocidad de vaciado biliar: el contraste yodado debe pasar del árbol biliar al asa de la hepaticoyeyunostomía de forma espontánea en un tiempo inferior a 3 minutos.

Cuando se cumplieron los tres criterios mencionados, se procedió a retirar el introductor y a tapar el tracto de parénquima hepático mediante embolización, para evitar reflujo biliar y coleperitoneo. Esta embolización se ha realizado mediante coils y material reabsorbible (tapón de espongotan). *Figura 17.*

El paciente ha permanecido ingresado durante un mínimo de 24 horas, para vigilar que no existieran complicaciones y se realizó una ecografía Doppler abdominal antes del alta.

Cuando en las series colangiográficas de control persistió la dilatación biliar y la estenosis o no se apreció un adecuado drenaje, se ha realizado una nueva dilatación con un balón al menos del mismo calibre que el último anterior, sobredilatado con balón de mayor calibre o dilatado con balón de corte. *Figura 18.* Posteriormente se colocó un nuevo catéter de drenaje interno-

externo de un calibre mayor (8,10 o 12 fr.) y efectuado un nuevo control en 2 a 3 semanas.

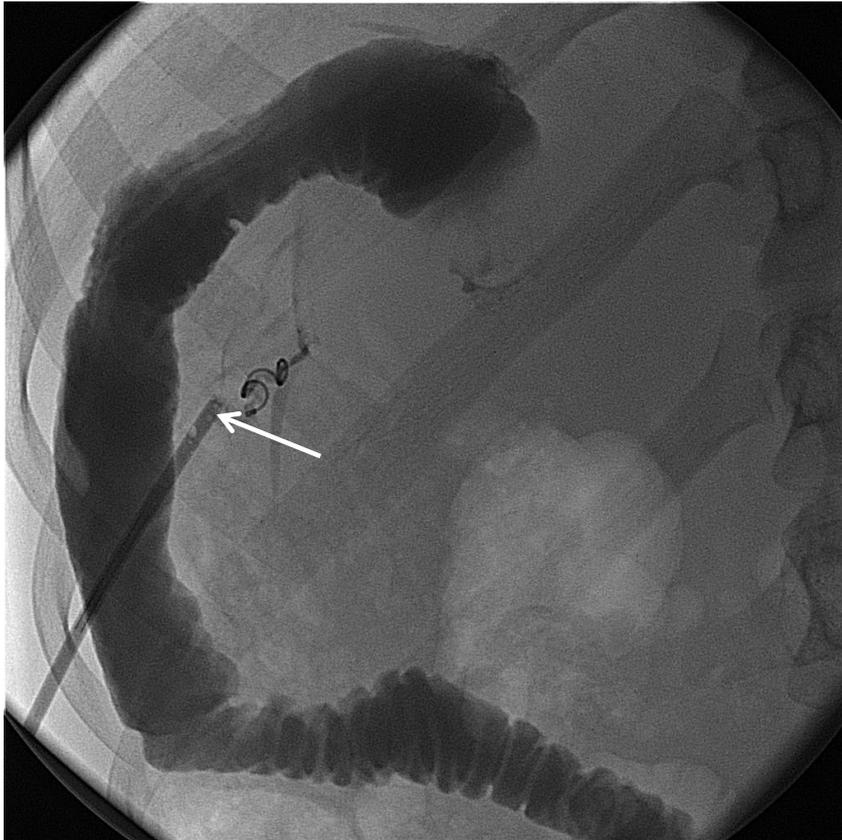


Figura 17. Embolización del tracto hepático con coil.

En caso de que la estenosis y la dilatación hayan persistido tras haber hecho tres sesiones de dilatación, se ha planteado la implantación de un stent biliar. En los primeros 7 años del estudio se implantó stent de nitinol autoexpandible (Epic[™] Boston Scientific) o stent de cromo-cobalto expandible con balón (Palmaz-Blue[®] Cordis). En la actualidad se implanta stent

biodegradable monofilamento de polidioxanona autoexpandible (SX Ella) o stent balón expandible monofilamento de ácido poliláctico (Remedytm Endocor).

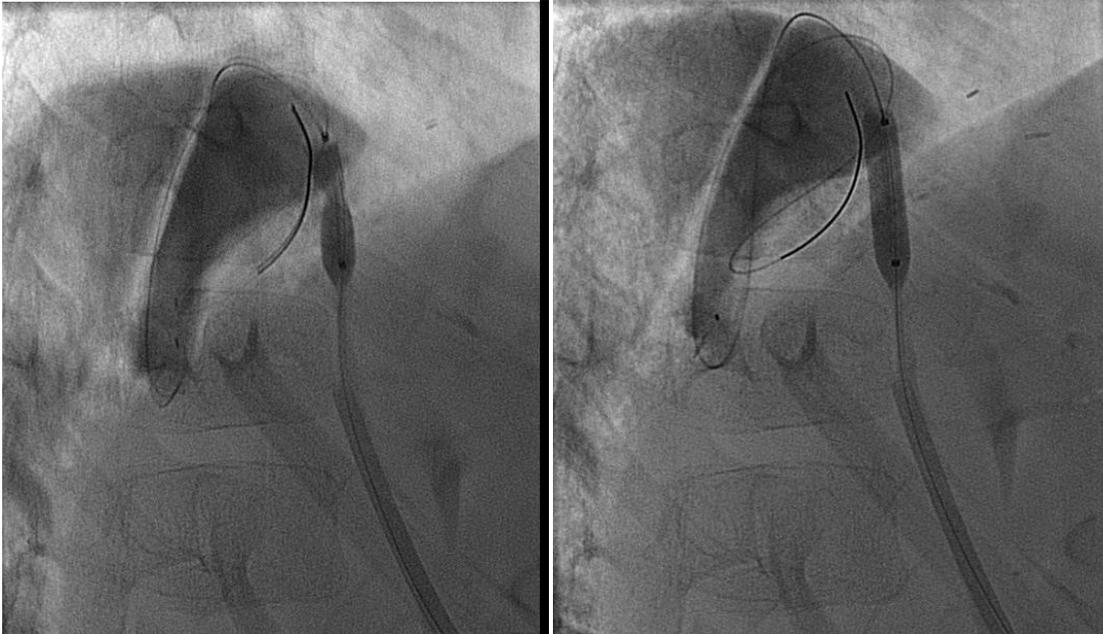


Figura 18. Dilatación con balón cortante de 6 mm en estenosis resistente a dilatación convencional.

En los casos en los que ha existido oclusión biliar intrahepática que no ha sido podido canalizar y dilatar, se dejó un drenaje externo con conexión permanente a bolsa y se realizó una segunda colangiografía e intento de dilatación en un plazo de dos semanas. En caso de fallo de este último intento, el paciente ha sido derivado a cirugía para reconstrucción de la anastomosis bilioentérica. *Figura 19.*

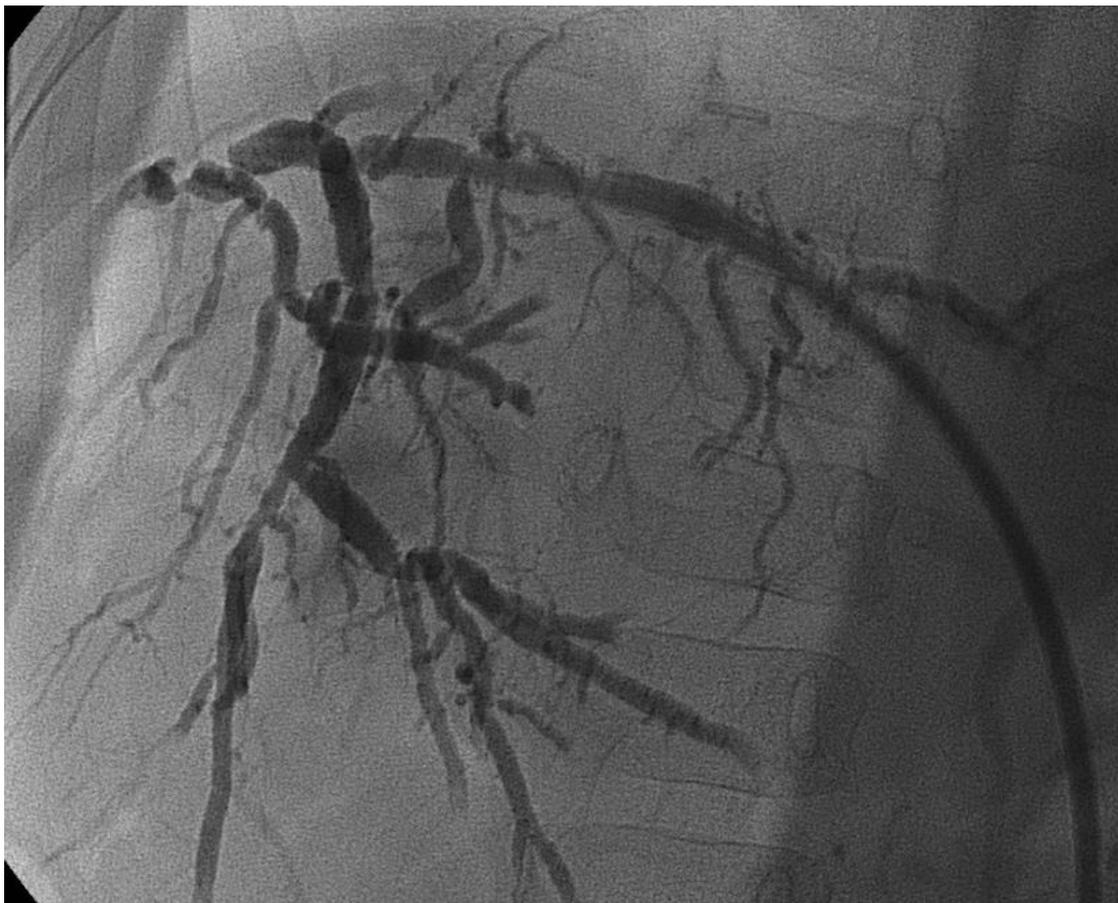


Figura 19. Drenaje biliar externo.

Se aprecian múltiples estenosis no anastomóticas y no se objetiva paso del contraste al asa de la hepaticoyeyunostomia.

4. RESULTADOS.

4.1 Datos demográficos.

El grupo de estudio está constituido 45 pacientes, 26 mujeres (57,8%) y 19 hombres (42,2%) y el grupo de control por 254 pacientes, 123 mujeres (48,4%) y 131 hombres (51,6%). Sin objetivar diferencias significativas. *Tabla 1.*

	Caso	Control	Total		
Mujer	26	123	149		
% sexo	17,4%	82,6%	100%		
% grupo	57,8%	48,4%	49,8%		
Hombre	19	131	150		
% sexo	12,7%	87,3%	100%		
% grupo	42,2%	51,6%	50,1%		
Total	45	254	299		

	Valor	df.	Asymp. Sig. Bilateral	Exact Sig. Bilateral	Exact Sig. Unilateral
Chi-Cuadrado de Pearson	1,337 5	1	0,2474		
Corrección de Yates	0,000	1	0,9950		
Índice de probabilidad	1,342		0,2467		
Prueba exacta de Fisher				0,2619	0,1599
Nº de casos válidos	299				

Tabla 1. Distribución por género de los grupos de estudio y control.

La edad a la que se realizó el trasplante hepático en el grupo de estudio está comprendida entre 0,27 y 10,7 años. Con una media de 2,53. Desviación estándar 2,50 y mediana de 1,67. *Figura 20.*

La edad a la que se realizó el TH en el grupo control está comprendida entre 0,08 y 18,24 años. Con una media de 4.08. Desviación estándar 4,76 y mediana de 1,7. *Figura 21.*

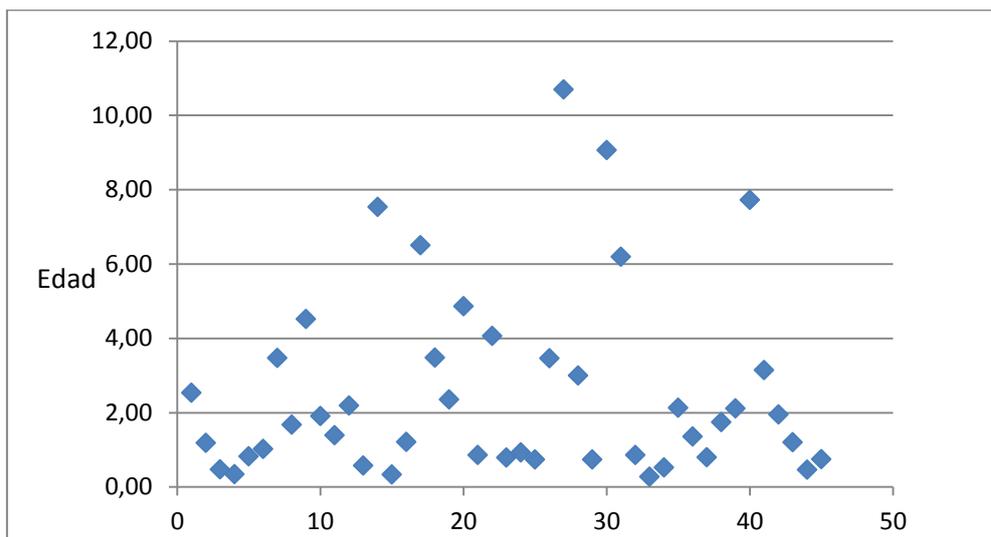


Figura 20. Dispersión de edad a la que se realizó el trasplante hepático en el grupo de estudio.

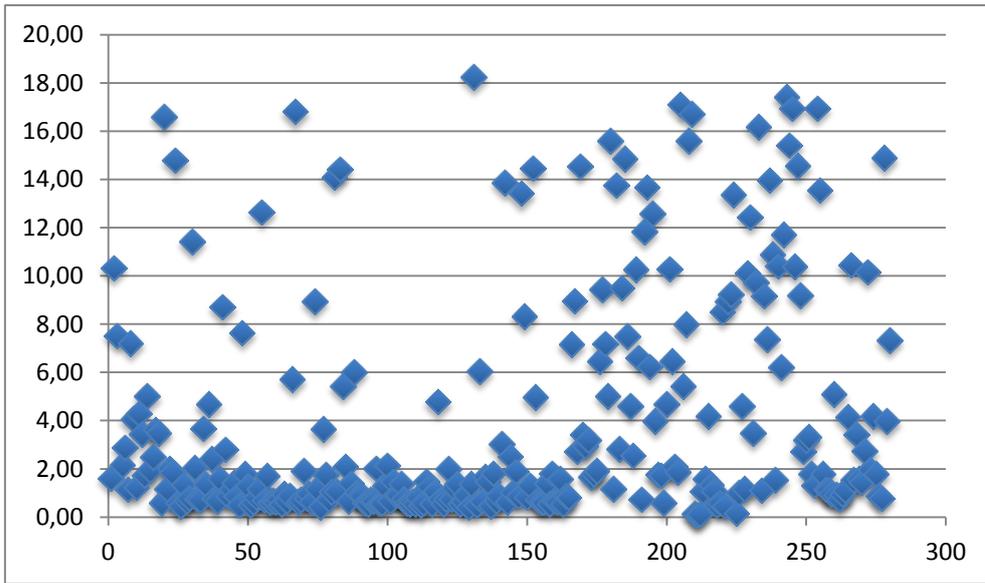


Figura 21. Dispersión de edad a la que se realizó el trasplante hepático en el grupo control.

Se pone de manifiesto la menor edad en el grupo de estudio, con un valor P de 0,002. *Tabla 2.*

Edad al TH	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar medio
Caso	45	2,5307	2,50509	0,373444
Control	253	4,0809	4,76646	0,29966

	Test de Levene		Prueba T para igualdad de medias			
	F	Sig.	T	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Intervalo confianza 95%
Igualdad asumida	18,277	0,00	-2,128	0,034	-1,5503	-2,98394 -0,11662
Igualdad no asumida			-3,238	0,002	-1,5503	-2,49907 -0,60149

Tabla 2. Comparación de edad a la que se realizó el trasplante hepático.

El peso de los casos del grupo de estudio en el momento del trasplante está comprendido entre 3,2 y 25 kilogramos, con una media de 10,81, desviación estándar de 4,91 y mediana de 9,6. En el grupo de control el rango es de 3,4 a 75 kilogramos, media de 16,69, desviación estándar de 15,17 y mediana de 9,8. Se observa, por lo tanto que los casos del grupo de estudio presentan un peso inferior, con una diferencia que es estadísticamente significativa ($p < 0,011$). *Tabla 3.*

Peso al TH	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar medio
Caso	45	10,811	4,9120	0,7322
Control	248	16,697	15,2661	0,9694

	Test de Levene		Prueba T para igualdad de medias				
	F	Sig.	T	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Intervalo confianza 95%	
Igualdad asumida	25,429	0,00	-2,559	0,011	-5,8857	-10,4122	-1,3593
Igualdad no asumida			-4,845	0,000	-5,8857	-8,2803	-3,4912

Tabla 3. Comparación de peso del receptor.

El grupo sanguíneo se distribuye en A en 20 casos, B en 2, Cero en 22 y AB en 1 en el grupo de estudio y A en 102 casos, B en 30, Cero en 96 y AB en 15. (No disponible en 11) en el grupo de control. No se observan diferencias estadísticamente significativas. *Tabla 4.*

	Caso	Control	Total
A	20	102	122
% grupo S	16,4%	83,6%	100%
% grupo	44,4%	42%	42,4%
AB	1	15	16
% grupo S	6,2%	93,8%	100%
% grupo	2,2%	6,2%	5,6%
B	2	30	32
% grupo S	6,2%	93,8%	100%
% grupo	4,4%	12,3%	11,1%
O	22	96	118
% grupo S	18,6%	81,4%	100%
% grupo	48,9%	39,5%	41%
Total	45	243	288

	Valor	df.	Sig. Bilateral
Pearson Chi cuadrado	4,070	3	0,254
Índice de probabilidad	4,816	3	0,186
Nº de casos válidos	288		

Tabla 4. Comparación de grupo sanguíneo.

El factor RH era positivo en 37 y negativo en 8 casos en el grupo de estudio y positivo en 201 y negativo en 37 en el grupo control, sin diferencias significativas. *Tabla 5.*

	Caso	Control	Total
Rh negativo	8	31	39
% en Rh	20,5%	79,5%	100%
% grupo	17,8%	13,4%	14,1%
Rh positivo	37	201	238
% en Rh	15,5%	84,5%	100%
% grupo	82,2%	86,6%	85,9%
Total	45	232	277

	Valor	df.	Asymp. Sig. Bilateral	Exact Sig. Bilateral	Exact Sig. Unilateral
Chi-cuadrado de Pearson	0,607	1	0,436		
Corrección de Yates	0,297	1	0,586		
Índice de probabilidad	0,576	1	0,448		
Prueba exacta de Fisher				0,482	0,2884
Nº de casos válidos	277				

Tabla 5. Comparación del factor Rh.

La clasificación de casos y controles según la UNOS (United Network for Organ Sharing) no presenta diferencias relevantes. *Tabla 6.*

Estadio I: Estable no hospitalizado.

Estadio II: No hospitalizado que requiere frecuentes cuidados médicos hospitalarios.

Estadio III: Hospitalizado y en Tratamiento.

Estadio IV: Hospitalizado que precisa soporte vital asistido.

	Caso	Control	Total
Unos I	1	12	13
% Unos	7,7%	92,3%	100%
% grupo	2,2%	4,7%	4,3%
II	22	130	152
% Unos	14,5%	85,5%	100%
% grupo	48,9%	51,2%	50,8%
III	18	80	98
% Unos	18,4%	81,6%	100%
% grupo	40%	31,5%	32,8%
IV	4	32	36
% Unos	11,1%	88,9%	100%
% grupo	8,9%	12,6%	12%
Total	45	254	299

	Valor	Df	Asymp. Sig. Bilateral
Pearson Chi cuadrado	4,070	3	0,254
Índice de probabilidad	4,816	3	0,186
Nº de casos válidos	288		

Tabla 6. Comparación de la clasificación según la UNOS.

La indicación del TH en el grupo de estudio muestra que la causa más frecuente es la atresia de vías biliares extrahepáticas con 18 casos (40%), seguida por el síndrome de Alagille (11%) y la colestasis intrahepática hereditaria familiar (11%). Se han registrado 33 pacientes de causa colestásica, 6 de causa metabólica, 4 causas asociadas a fallo hepático y 2 de origen tumoral. *Figura 22.*

En el grupo de control se aprecia de nuevo a la atresia de vías biliares extrahepáticas como la causa más frecuente con 126 casos (49,6%), seguida

por las causas tumorales 22 casos (8,66%), insuficiencia hepática aguda 20 casos (7,87%) síndrome de Alagille 18 casos (7,09%) y CIHF con 12 casos (4,72%). *Figura 23.*

Se encontraron 170 casos de causa colestásica, 12 de causa metabólica, 50 casos asociados a fallo hepático y 22 de origen tumoral. En la *figura 24* se objetiva que no existen diferencias significativas, valor de Chi cuadrado 4,8121 con valor P de 0,1860.

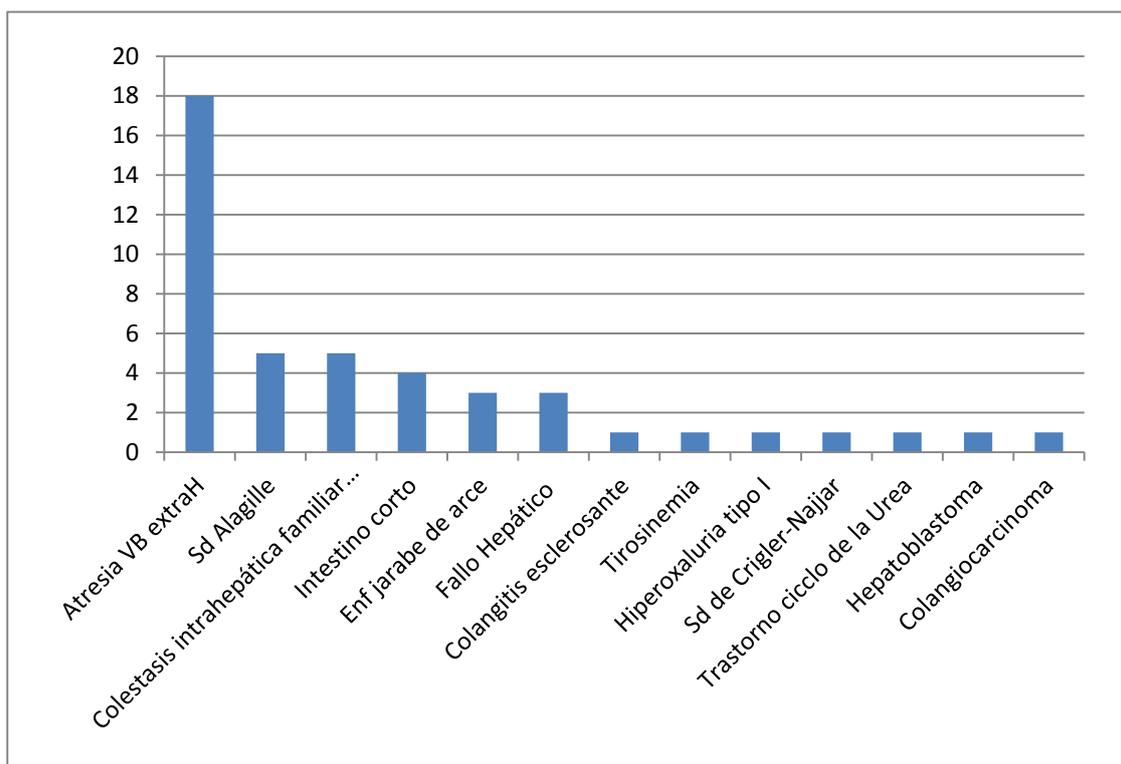


Figura 22. Causa del trasplante hepático en el grupo de estudio.

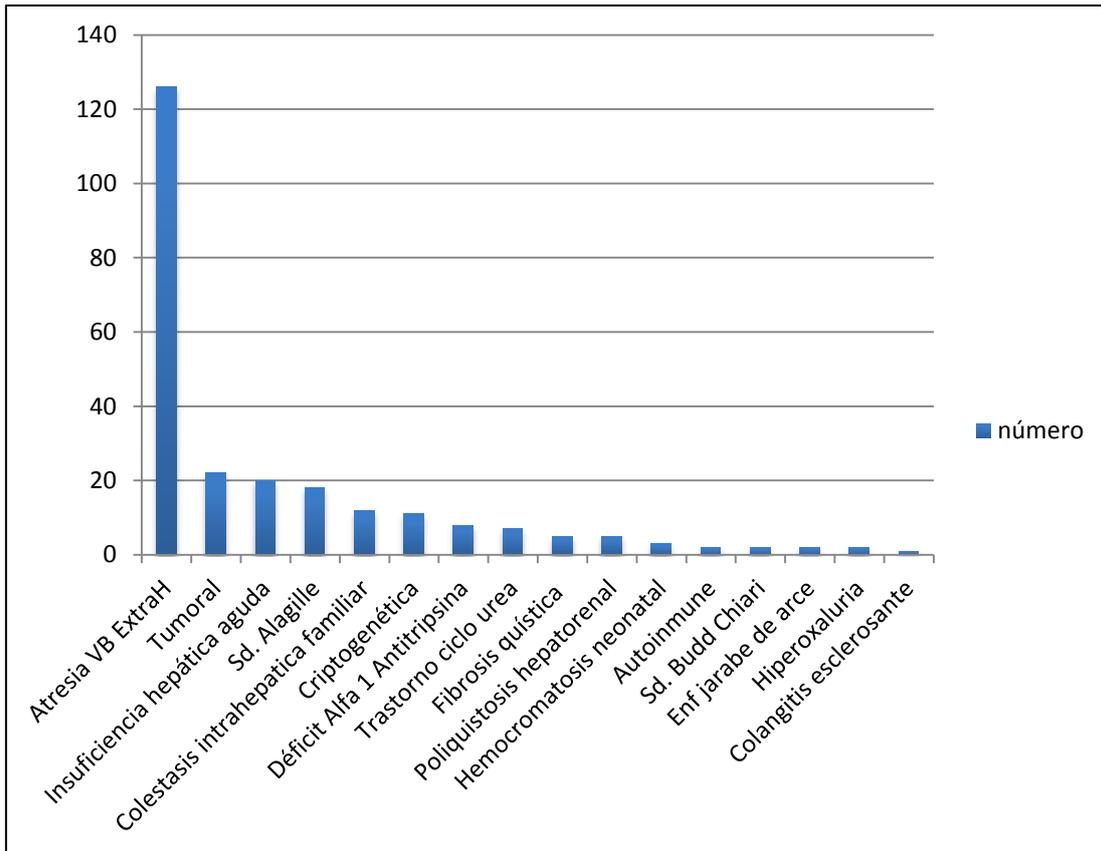


Figura 23. Causa del trasplante hepático en grupo control.

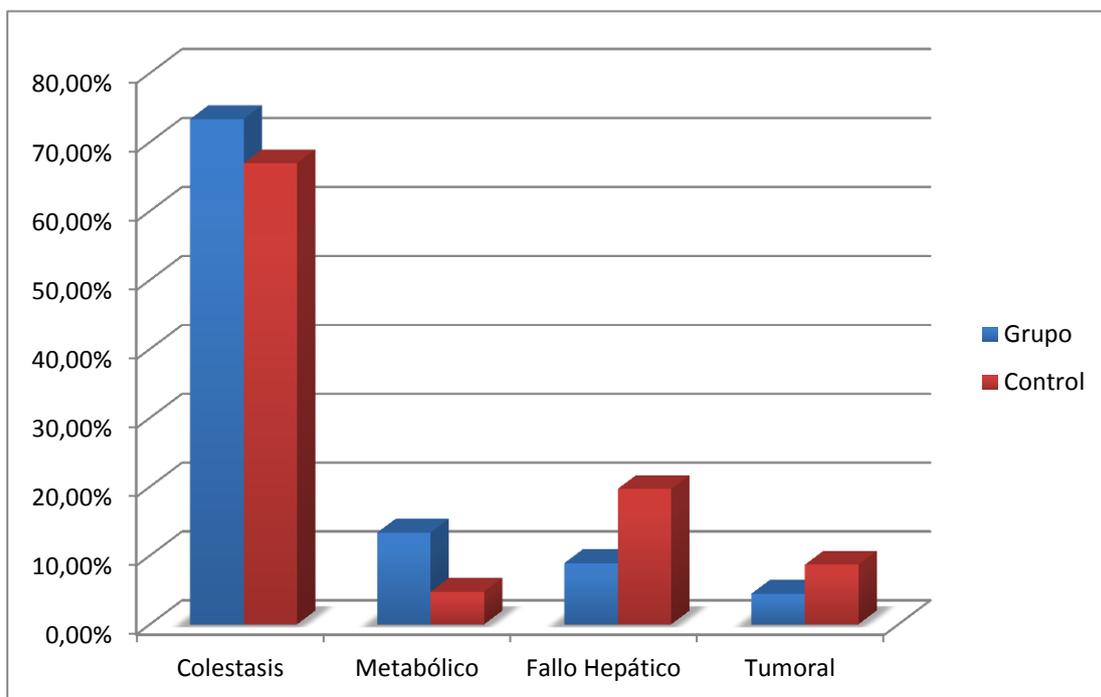


Figura 24. Comparación de la causa del trasplante entre el grupo estudio y grupo control, se observa una mayor proporción de causas congénitas en el grupo de estudio.

4.2 Resultados técnicos de la Colangiografía transparietohepática y dilatación biliar (CTPH/DB).

En el presente estudio se han revisado 76 CTPH, 74 drenajes biliares y 84 dilataciones. En un paciente no fue posible canalizar la vía biliar y consecuentemente no se pudo realizar el drenaje y en otro no se evidenció dilatación de la vía biliar.

Se ha contabilizado como un evento de CTPH/DB a cada ocasión en la que se ha realizado colangiografía y drenaje biliar percutáneo desde el principio, independiente del número de controles o dilataciones que se hubiesen hecho y hasta que el procedimiento se haya dado por finalizado con la retirada de los drenajes y embolización del tracto hepático.

La primera CTPH se realizó entre los 0,82 y 18,72 años con una Mediana 4,35 años y una media geométrica de 4,5951 años. *Figura 25.*

Si tenemos en cuenta la edad a la que se realizaron todas las CTPH (Dado que en varios casos fue necesaria la realización de más de una intervención) la media aritmética es 6,2875 Desviación estándar 4,7366 Mediana 4,56 y Media geométrica 4,5226.

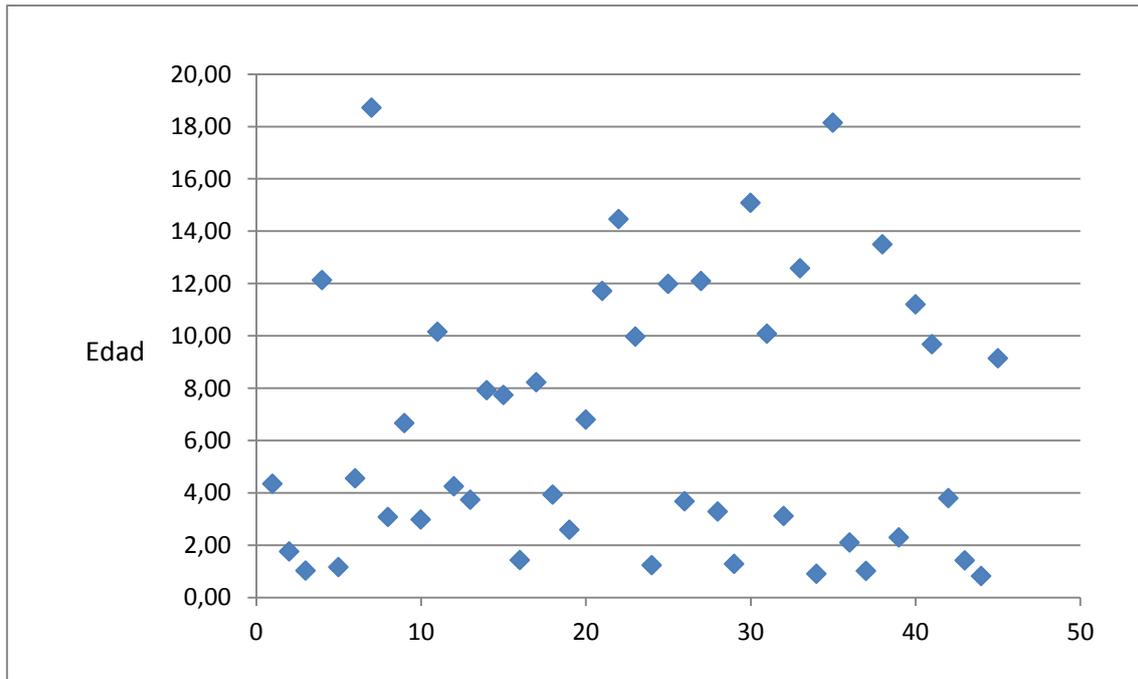


Figura 25. Edad a la que se realizó la primera CTPH.

El tiempo transcurrido desde la realización del TH y la CTPH está comprendido entre 70 días y 16 años, con una Media de 4,0411 Desviación estándar de 4,5162 Mediana 1,8343 y Media geométrica 1,8202. Se puede apreciar que el 58% de los casos se realizaron antes de los 1000 días y el 70% antes de los 5,5 años, apreciando un aumento de la dispersión en el tiempo a partir de los 2000 días. (Primer cuartil 172,5 día, tercer cuartil 2615,75 días)

Figura 26.

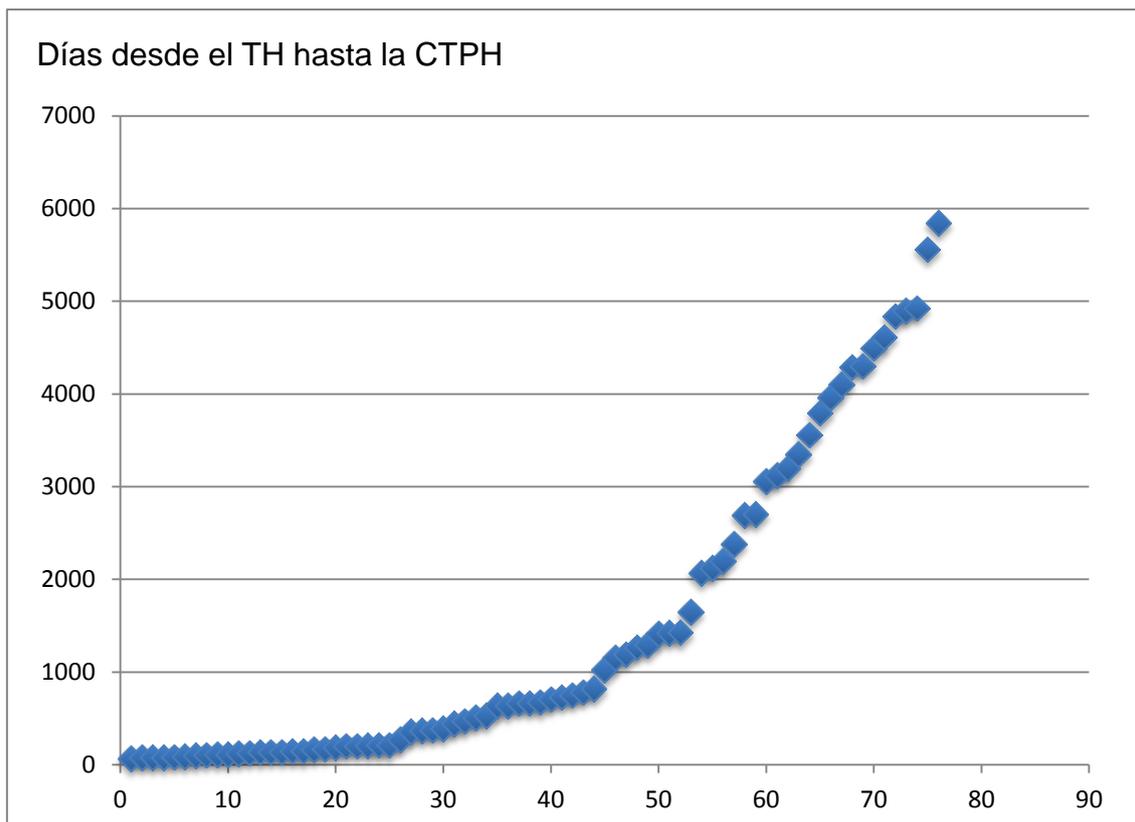


Figura 26. Tiempo transcurrido desde la realización del TH hasta la CTPH.

En 26 pacientes se realizó 1 CTPH/DB, en 8 se realizaron 2, en 6 pacientes 3, en 2 se realizaron 4 y en un único caso fueron precisas 6 CTPH/DB. *Figura 27.*

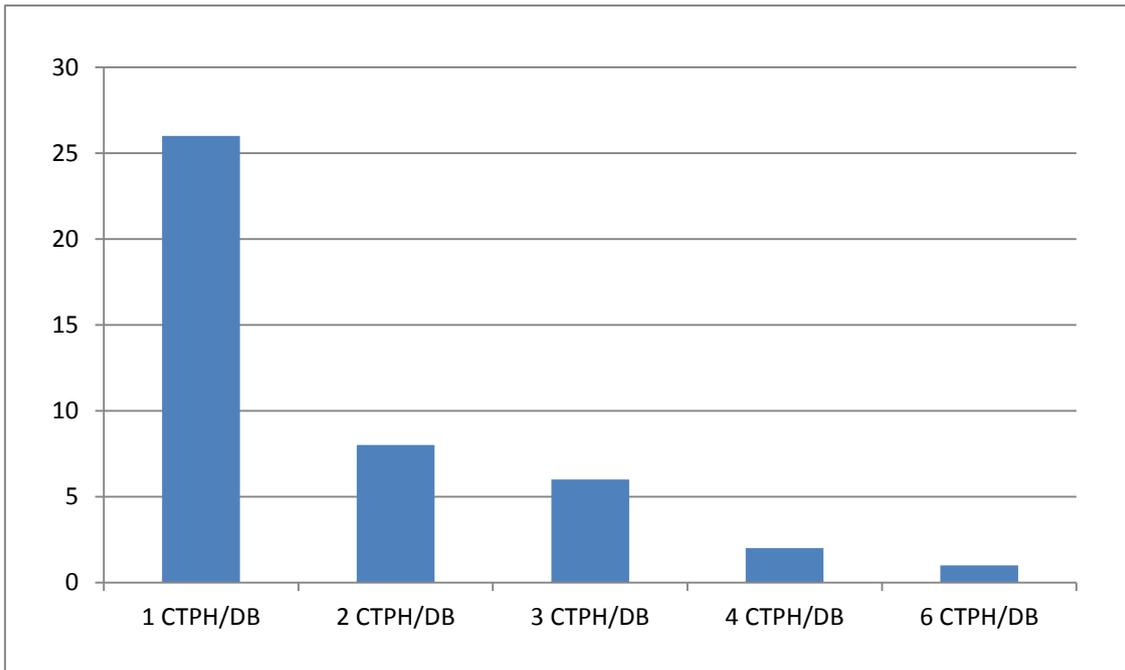


Figura 27. Número de colangiografías transperitoneohepáticas con drenaje biliar realizadas.

La supervivencia estimada es del 93% a los 6 años. Tabla 7. La permeabilidad primaria de la CTPH y dilatación con balón es del 62,8% a los 1300 días (3,5 años) Tabla 8.

Resumen de procesamiento de casos

N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
45	3	42	93,3%

Medias para el tiempo de supervivencia

Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
6,079	0,235	5,619	6,539

Tabla 7. Supervivencia estimada.

Resumen de procesamiento de casos

N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
43	16	27	62,%

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Estimación	Media			Estimación	Mediana		
	Error estándar	Intervalo de confianza 95 %			Error estándar	Intervalo de confianza 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1305,409	135,432	1039,962	1570,857	1730,100	181,978	1373,424	2086,776

Tabla 8. Permeabilidad primaria de la CTPH y dilatación con balón.

En 10 ocasiones no se consiguió atravesar la estenosis/oclusión biliar para poder realizar la dilatación, estos pacientes tuvieron que ser derivados para una reconstrucción quirúrgica de la anastomosis bilioentérica, lo que supone un éxito técnico para la dilatación biliar percutánea en esta serie del 86,5%.

De estos pacientes derivados a cirugía:

- en 1 caso se realizó una primera CTPH/DB con éxito, aunque 10 meses más tarde la clínica recidivó y en la segunda CTPH no fue posible atravesar la oclusión.
- En un caso se habían realizado 3 CTPH/DB e implantado un stent biliar metálico por inadecuada respuesta a las dilataciones. Posteriormente

presentó recidiva de la dilatación biliar con obstrucción completa del stent en la reconstrucción quirúrgica de la anastomosis biliar, se demostró que la prótesis estaba excluida de la anastomosis bilio-entérica.

- En 5 casos el procedimiento quirúrgico se indicó tras la imposibilidad de realizar dilatación en una CTPH/DB y un control posterior.
- En 3 casos se requirió de reconstrucción quirúrgica de la anastomosis biliar y fue necesaria la realización de CTPH/DB posterior a la cirugía por re estenosis.

De las 64 CTPH/DB en las que se pudo realizar dilatación biliar, esta se consiguió en el primer procedimiento en el 92,2% (59 casos), en el 6,2% en el primer control post CTPH (4 casos) y en el 1,6% en el segundo control post CTPH (1 caso).

En 11 casos se realizó una única dilatación biliar, en 17 casos 2 dilataciones, en 4 casos 3, en 2 casos 4 dilataciones, en un caso 5 y en 2 casos 7 dilataciones. *Figura 28.*

Todas las dilataciones se realizaron con balón de alta presión y en 9 ocasiones se asoció balón cortante por inadecuada respuesta.

En 6 casos se indicó la implantación de un stent biliar, 3 fueron de tipo metálico y 3 biodegradables. El promedio de CTPH realizadas en estos pacientes es de 3,16 y la media de dilataciones de 3,33.

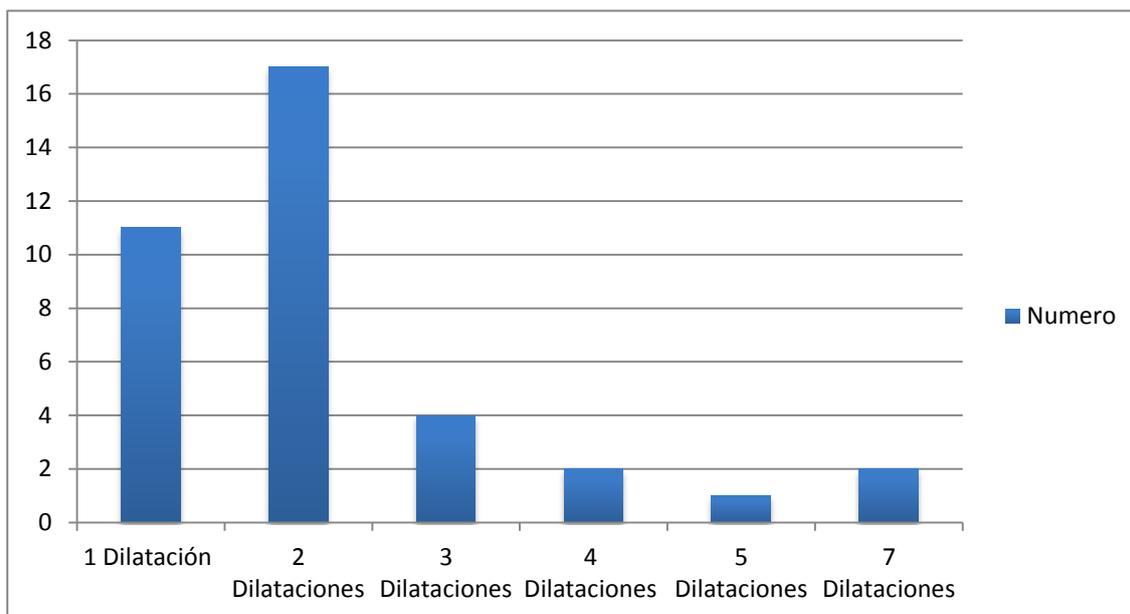


Figura 28. Número de dilataciones biliares realizadas.

Se presentaron 4 complicaciones menores que no precisaron de intervención o se resolvieron con medicación; Un caso de colangitis post procedimiento que respondió a antibioticoterapia intravenosa, una punción no intencionada de la arteria hepática izquierda, una hemobilia leve por punción de una vena hepática y la migración de un coil de embolización del tracto hepático al interior de la vía biliar. Tasa de complicaciones menores del 5,4%

Se registraron 2 eventos adversos mayores que pusieron en riesgo al paciente y necesitaron intervención urgente; Un caso de hemobilia moderada por fístula desde una vena hepática y un caso de hemobilia grave y shock séptico por fístula desde una rama portal. En ambos casos se pudo solucionar el problema mediante la embolización con coils desde el tracto de punción, sin repercusión final para los pacientes. Tasa de complicaciones mayores del 2,7%

No se ha tenido mortalidad relacionada con el procedimiento y ningún paciente presenta secuelas derivadas de este. Durante la realización del estudio 3 pacientes fallecieron por complicaciones propias de su patología de base, dos de ellos antes de los 3 meses posteriores a la realización de la dilatación biliar, uno trasplantado por colangiocarcinoma inoperable y el otro por fallo hepático asociado a citomegalovirus.

4.3 Evolución clínica, analítica y de imagen.

El seguimiento se ha realizado durante un mínimo de 1 mes y un máximo de 6,5 años, media de 2,9209, desviación estándar 1,69433 y mediana 2,8.

En la evolución clínica, se han encontrado a 31 pacientes asintomáticos (68,9%), 4 han tenido disfunción hepática leve 8,9% (elevación leve de niveles séricos de enzimas hepáticas), 4 casos, disfunción moderada 8,9% (elevación moderada de enzimas hepáticas, ictericia, prurito o rechazo crónico) y 3 han fallecido (6,7%). Dos de los casos se han perdido de seguimiento. *Figura 29.*

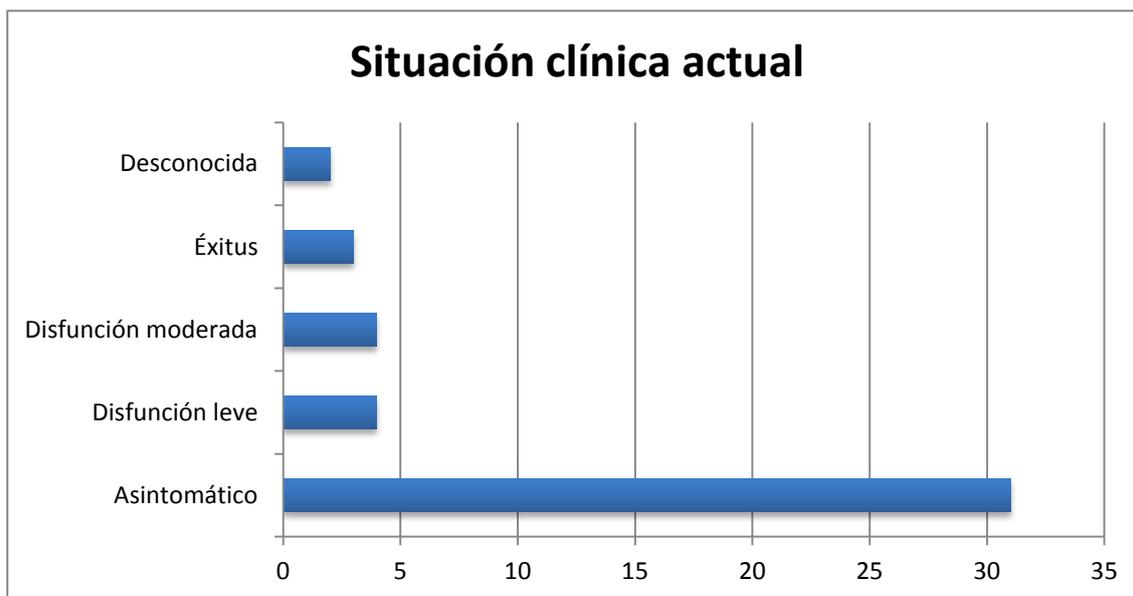


Figura 29. Situación clínica actual.

La evolución de los parámetros analíticos muestra una mejoría estadísticamente significativa en la AST (tabla 9) al año del procedimiento, en la ALT (tabla 10) y LDH (tabla 11) al año y en el último control y en la fosfatasa alcalina (tabla 12) y GGT (tabla 13) en todos los controles.

No se aprecian diferencias significativas en los niveles séricos de bilirrubina (tabla 14).

La disminución en milímetros de diámetro de la vía biliar es significativa en todos los controles (tabla 15).

Se ha apreciado un caso de trombosis parcial de la arteria hepática (2,2%) y otro de estenosis anastomótica de la arteria hepática (2,2) que no precisaron de intervención, en los restantes casos la arteria se encuentra permeable con índices de resistencia normales. Hallazgos no significativos.

AST	N	Media	Desv. Est.	Mediana	Mínimo	Máximo
Pre	43	75,35	50,793	54	21	217
1 mes	43	64,05	71,368	43	16	448
6 meses	39	69,92	76,654	45	14	411
1 año	37	46,46	22,899	41	16	120
Última disp.	43	74,16	208,202	35	16	1,395

Correlación pareada	N	Correlación	Sig.	Media	Desviación estándar	Error std. medio
AST Pre - 1 mes	43	0,152	0,332	11,302	81,081	12,365
AST Pre - 6 meses	39	0,392	0,014	3,667	73,739	11,648
AST Pre - 1 año	37	0,294	0,077	26,784	46,336	7,618
AST Pre - Última	43	0,393	0,009	1,186	193,925	29,573

Prueba para diferencia de medidas						
	T	df.	Sig. (bilateral)	Intervalo confianza 95%		
AST Pre - 1 mes	0,914	42	0,366	-13,651	36,255	
AST Pre - 6 meses	0,315	38	0,755	-19,913	27,246	
AST Pre - 1 año	3,516	36	0,001	11,334	42,233	
AST Pre - Última	0,040	42	0,968	-58,495	60,867	

Tabla 9. Evolución de las cifras de AST.

ALT	N	Media	Desv. Est.	Mediana	Mínimo	Máximo
Pre	43	95,70	77,420	74	21	393
1 mes	43	93,02	121,803	61	13	762
6 meses	39	85,56	140,556	49	11	839
1 año	37	44,30	30,064	32	10	127
Última disp.	43	51,60	55,643	28	10	310

Correlación pareada	N	Correlación	Sig.	Media	Desviación estándar	Error std. medio
ALT Pre -1 mes	43	0,075	0,633	2,674	139,350	21,251
ALT Pre - 6 meses	39	0,165	0,317	4,821	144,648	23,162
ALT Pre - 1 año	37	0,138	0,414	45,703	66,680	10,962
ALT Pre - Última	43	0,000	0,998	44,093	95,356	14,542

Prueba para diferencia de medidas					
	T	df.	Sig. (bilateral)	Intervalo confianza 95%	
ALT Pre -1 mes	0,126	42	0,900	-40,211	45,560
ALT Pre - 6 meses	0,208	38	0,836	-42,069	51,710
ALT Pre - 1 año	4,169	36	0,000	23,471	67,935
ALT Pre - Última	3,032	42	0,004	14,747	73,439

Tabla 10. Evolución analítica de la ALT.

LDH	N	Media	Desv. Est.	Mediana	Mínimo	Máximo
Pre	43	308,60	86,563	317	162	515
1 mes	39	283,95	86,243	273	164	503
6 meses	39	297,36	80,011	284	149	472
1 año	37	264,05	54,245	260	140	391
Última disp.	40	243,55	52,540	242	136	383

Correlación pareada	N	Correlación	Sig.	Media	Desviación estándar	Error std. medio
LDH Pre - 1 mes	39	0,702	0,000	14,564	65,034	10,414
LDH Pre - 6 meses	39	0,529	0,001	9,821	77,805	12,459
LDH Pre - 1 año	37	0,341	0,039	40,784	81,209	13,351
LDH Pre - Última	40	0,310	0,052	57,575	82,936	13,113

	Prueba para diferencia de medidas				
	T	df.	Sig. (bilateral)	Intervalo confianza 95%	
LDH Pre - 1 mes	1,399	38	0,170	-6,517	35,646
LDH Pre - 6 meses	0,788	38	0,435	-15,401	35,042
LDH Pre - 1 año	3,055	36	0,004	13,707	67,860
LDH Pre - Última	4,391	39	0,000	31,051	84,099

Tabla 11. Evolución de la LDH.

FA	N	Media	Desv. Est.	Mediana	Mínimo	Máximo
Pre	43	442,84	259,708	376	82	1234
1 mes	41	380,71	229,851	322	96	1200
6 meses	39	349,87	179,359	321	61	935
1 año	37	303,35	126,789	281	62	602
Última disp.	41	257,78	134,641	246	58	670

Correlación pareada	N	Correlación	Sig.	Media	Desviación estándar	Error std. medio
FA Pre -1 mes	41	0,672	0,000	68,805	202,321	31,597
FA Pre - 6 meses	39	0,422	0,007	105,949	252,533	40,438
FA Pre - 1 año	37	0,488	0,002	163,027	235,555	38,725
FA Pre - Última	41	0,401	0,009	191,732	243,436	38,018

	Prueba para diferencia de medidas				
	T	df.	Sig. (bilateral)	Intervalo confianza 95%	
FA Pre -1 mes	2,178	40	0,035	4,944	132,665
FA Pre - 6 meses	2,620	38	0,013	24,087	187,811
FA Pre - 1 año	4,210	36	0,000	84,489	241,565
FA Pre - Última	5,043	40	0,000	114,894	268,570

Tabla 12. Evolución de las cifras de FA.

GGT	N	Media	Desv. Est.	Mediana	Mínimo	Máximo
Pre	43	537,70	564,393	287	12	2157
1 mes	43	365,81	361,109	229	12	1489
6 meses	39	283,23	459,782	87	8	2130
1 año	37	134,84	247,585	66	9	1384
Última disp.	43	129,81	234,274	32	6	1185

Correlación pareada	N	Correlación	Sig.	Media	Desviación estándar	Error std. medio
GGT Pre - 1 mes	43	0,542	0,000	171,884	477,431	72,808
GGT Pre - 6 meses	39	0,430	0,006	270,769	565,323	90,524
GGT Pre - 1 año	37	0,316	0,057	384,459	509,547	83,769
GGT Pre - Última	43	0,391	0,009	407,884	519,562	79,232

Prueba para diferencia de medidas						
	T	df.	Sig. (bilateral)	Intervalo confianza 95%		
GGT Pre - 1 mes	2,361	42	0,023	24,952	318,815	
GGT Pre - 6 meses	2,991	38	0,005	87,513	454,026	
GGT Pre - 1 año	4,590	36	0,000	214,568	554,351	
GGT Pre - Última	5,148	42	0,000	247,986	567,781	

Tabla 13. Evolución analítica de la GGT.

Bilirrubina	N	Media	Desv. Est.	Mediana	Mínimo	Máximo
Pre	43	2,454	5,7910	0,7	0,2	27,1
1 mes	43	2,109	6,9982	0,5	0,2	40
6 meses	39	1,186	3,2822	0,54	0,2	20,8
1 año	37	0,6614	0,6339	0,53	0,14	4
Última disp.	43	1,2605	3,7039	0,54	0,1	24,1

Correlación pareada	N	Correlación	Sig.	Media	Desviación estándar	Error std. medio
Bilirrubina Pre -1 mes	43	0,892	0,000	0,3456	3,19	0,4865
Bilirrubina Pre - 6 meses	39	0,852	0,000	0,7559	2,5868	0,4142
Bilirrubina Pre - 1 año	37	-0,27	0,872	1,0259	4,6102	0,7579
Bilirrubina pre - Última	43	0,586	0,000	1,1937	4,7	0,7169

	Prueba para diferencia de medidas				
	T	df.	Sig. (bilateral)	Intervalo confianza 95%	
Bilirrubina Pre -1 mes	0,710	42	0,481	-0,6362	1,3273
Bilirrubina Pre - 6 meses	1,825	38	0,076	-0,0827	1,5944
Bilirrubina Pre - 1 año	1,354	36	0,184	-0,5112	2,5631
Bilirrubina Pre - Última	1,665	42	0,103	-0,2530	2,6404

Tabla 14. Evolución de la Bilirrubina sérica.

Diámetro en mm	N	Media	Desv. Est.	Mediana	Mínimo	Máximo
Pre	45	3,41	1,523	3	1	9
1 mes	41	1,54	1,455	1	0	5
6 meses	38	1,11	1,331	0	0	4
1 año	37	1,28	1,644	0	0	5
Última disp.	44	1,17	1,48	0	0	6

Correlación pareada	N	Correlación	Sig.	Media	Desviación estándar	Error std. medio
Pre - 1 mes	41	0,221	0,166	1,861	1,904	0,297
Pre - 6 meses	38	0,231	0,163	2,087	1,524	0,247
Pre - 1 año	37	0,516	0,001	1,914	1,435	0,236
Pre - Última	44	0,334	0,027	2,243	1,744	0,263

	Prueba para diferencia de medidas				
	t	df.	Sig. (bilateral)	Intervalo confianza 95%	
Pre - 1 mes	6,260	40	0,000	1,26	2,462
Pre - 6 meses	8,440	37	0,000	1,586	2,588
Pre - 1 año	8,112	36	0,000	1,435	2,392
Pre - Última	8,532	43	0,000	1,713	2,773

Tabla 15. Evolución del diámetro de la vía biliar.

4.4 Subdivisión según el tratamiento.

Se ha realizado una subdivisión en tres grupos para evaluar la evolución según los procedimientos que fueron realizados. Se ha excluido a 7 pacientes: un paciente sin dilatación biliar que no necesito intervención, un caso con fracaso técnico en el abordaje biliar, 2 éxitos tempranos, 2 pacientes que precisaron un trasplante (complicaciones no derivadas de la CTPH) y un paciente de origen extranjero del que no se dispone seguimiento.

Grupo 1: se realizó exclusivamente procedimiento percutáneo (28 pacientes). Seguimiento clínico realizado entre 6 meses y 6,5 años (media de 3,28) tras la realización de la CTPH.

Grupo 2: se realizó reconstrucción quirúrgica de la anastomosis biliar por fallo en la realización de dilatación biliar (7 casos). Seguimiento clínico se ha realizado entre 1,8 y 3,7 años (media 2,68) tras la realización de la CTPH.

Grupo 3: se realizaron las dos técnicas, por la presencia de dilatación biliar posterior a la reconstrucción quirúrgica (3 casos). Seguimiento clínico entre 1,9 y 5,5 años (media 3,7) tras la realización de la primera CTPH.

La situación clínica actual no presenta diferencias estadísticamente significativas. Valor de Chi cuadrado 3,9435 con una P de 0,6843. [Tabla 16.](#)

Situación clínica	Asintomático	Disfunción Leve	Disfunción Moderada	Éxito
Grupo 1	20	4	3	1
Grupo 2	7			
Grupo 3	2	1		

Tabla 16. Situación clínica actual según el grupo de tratamiento.

La evolución de la AST presenta una disminución progresiva de la media sin diferencias significativas entre los grupos 1 y 2, no obstante se aprecia elevación en los valores del último control en los grupos 1 y 3 en 6 y 2 casos respectivamente. Tabla 17. Figura 30.

AST	Pre	Mes	6 meses	Año	Última
Grupo 1	70,89	65,64	66,59	47,73	43
Grupo 2	73,28	52	42	38,57	33
Grupo 3	56,33	49,33	53,33	54,66	73,33

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
Reducción	22	46,11%	7	44,10%	1	58,49%
Aumento	6	59,45%			2	51,88%

Tabla 17. Evolución comparativa por grupos de la AST.

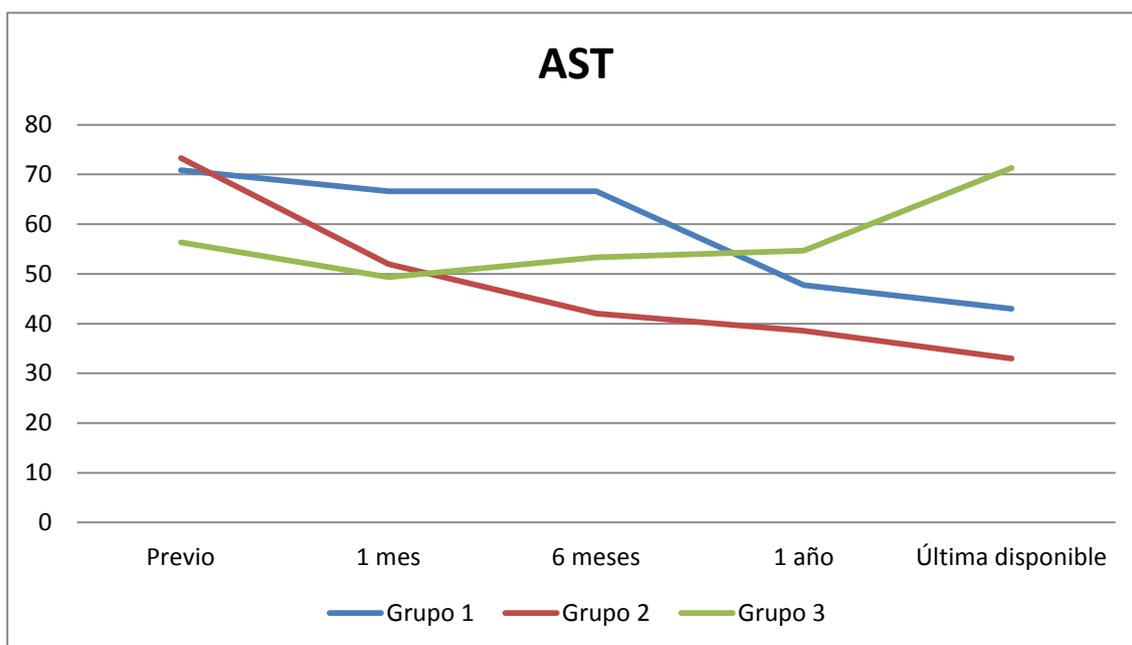


Figura 30. Evolución comparativa por grupos de la media de AST

La ALT presenta una disminución progresiva de la media sin diferencias significativas entre los grupos 1 y 2. Se evidencia elevación significativa en el último control en 6 casos del grupo 1 y en 1 caso del grupo 3. Tabla 18. Figura 31.

ALT	Pre	mes	6 meses	Año	Última
Grupo 1	84,32	95,68	87,81	46,76	47,46
Grupo 2	87,57	86	40,57	32,57	25,43
Grupo 3	90,66	88,66	73,66	48	70

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
Reducción	22	54,67%	7	62,2%	2	68,7%
Aumento	6	75,47%			1	49,52%

Tabla 18. Evolución comparativa por grupos de la ALT.

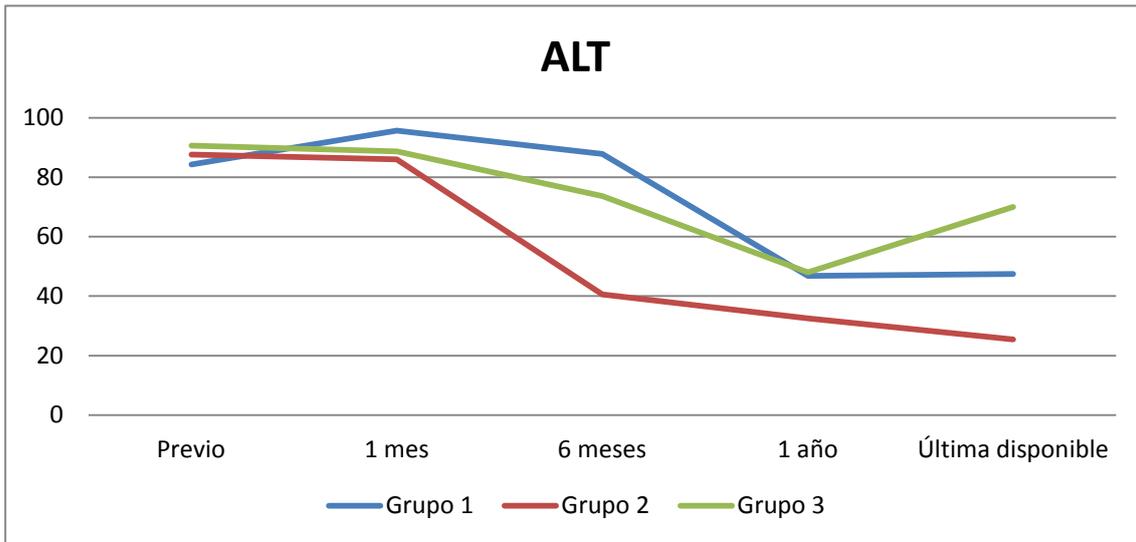


Figura 31. Evolución comparativa por grupos de la ALT.

La Lactato deshidrogenasa presenta una ligera disminución sin diferencias significativas entre los tres grupos. Se evidencia una elevación significativa en el último control en 4 casos del grupo 1. Tabla 19. Figura 32.

LDH	Pre	Mes	6 meses	Año	Última
Grupo 1	297,82	266,80	287,74	254,12	238
Grupo 2	306,57	315,71	294,14	291,86	275,57
Grupo 3	333,67	350	340	293,33	263,33

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
Reducción	24	27,06%	5	20,26%	2	29,37%
Aumento	4	75,47%	2	24,93%	1	23,72%

Tabla 19. Evolución comparativa por grupos de la LDH.

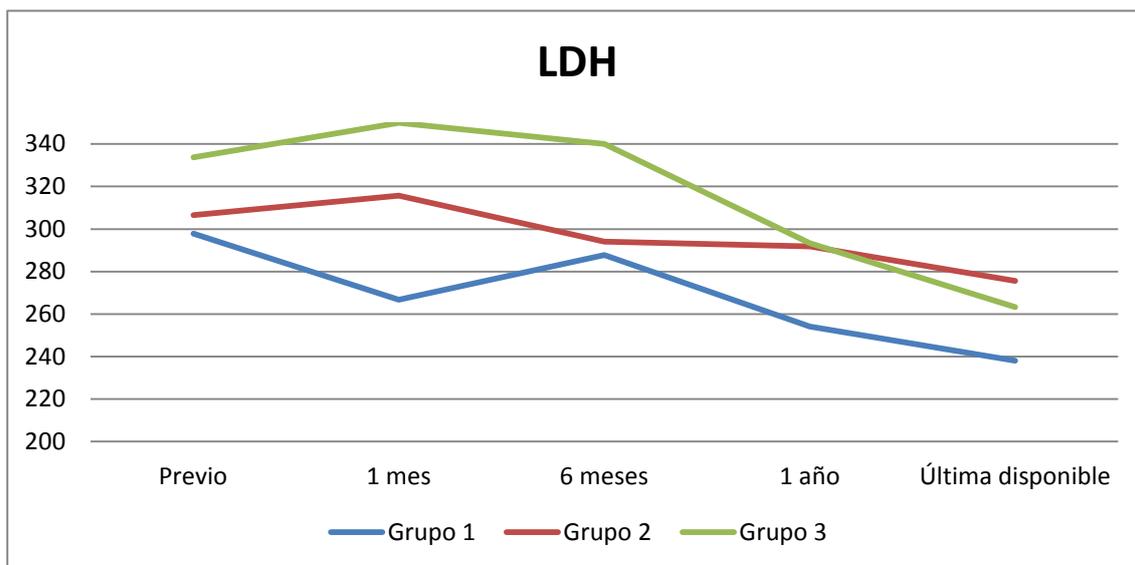


Figura 32. Evolución comparativa por grupos de la LDH

La Fosfatasa Alcalina no muestra diferencias significativas en la reducción de los grupos 1 y 2. Se evidencia elevación significativa en el último control en 6 casos del grupo 1 y 2 casos del grupo 3. Tabla 20. Figura 33.

FA	Pre	mes	6 meses	Año	Última
Grupo 1	442,93	391	348,93	298,85	253,78
Grupo 2	519,71	403,57	335,14	345,85	273,28
Grupo 3	330,33	209,33	340,33	288,67	327,67

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
Reducción	22	46,09%	7	46,79%	1	75,71%
Aumento	6	35,04%			2	43,47%

Tabla 20. Evolución comparativa por grupos de la FA.

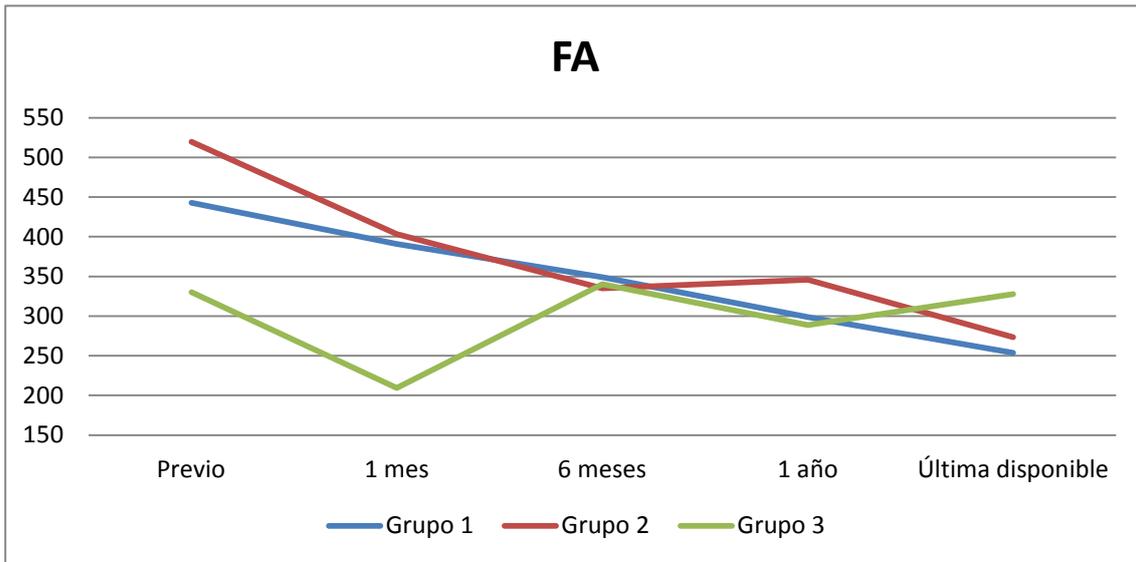


Figura 33. Evolución comparativa por grupos de la FA.

La Gamma Glutamyltransferasa muestra una disminución progresiva en los tres grupos, siendo esta mayor en los grupos 2 y 3 con diferencia significativa (Valor P de 0,035). Se evidencia elevación significativa en el último control en 2 casos del grupo 1 y en 1 caso del grupo 3. Tabla 21. Figura 34.

GGT	Pre	mes	6 meses	Año	Última
Grupo 1	525,07	350,75	309,55	156,62	149,43
Grupo 2	411,86	238,57	100,71	52,71	27,71
Grupo 3	850	418,33	453,33	153	149,33

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
Reducción	26	69,98%	7	84,41%	2	96,19%
Aumento	2	73,27%			1	24,74%

Tabla 21. Evolución comparativa por grupos de la GGT.

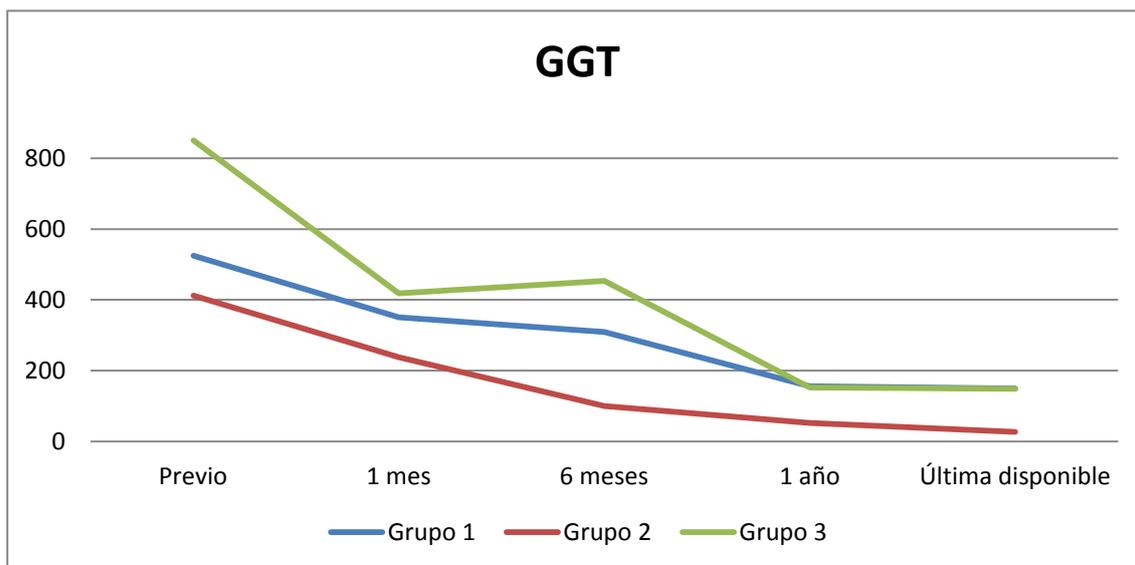


Figura 34. Evolución comparativa por grupos de la GGT.

La Bilirrubina sérica muestra una disminución progresiva sin diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. Se aprecia elevación significativa en el último control en 9 casos del grupo 1 y en 2 casos del grupo 3. Tabla 22. Figura 35.

Bilirrubina	Pre	mes	6 meses	Año	Última
Grupo 1	1,16	0,67	0,74	0,72	0,79
Grupo 2	1,94	0,37	0,48	0,48	0,5
Grupo 3	0,58	0,66	0,46	0,49	0,76

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
Reducción	18	45,17%	5	58,81%	1	29,07%
Aumento	9	135,61%	2	46,25%	2	109,8%

Tabla 22. Evolución comparativa por grupos de la Bilirrubina.

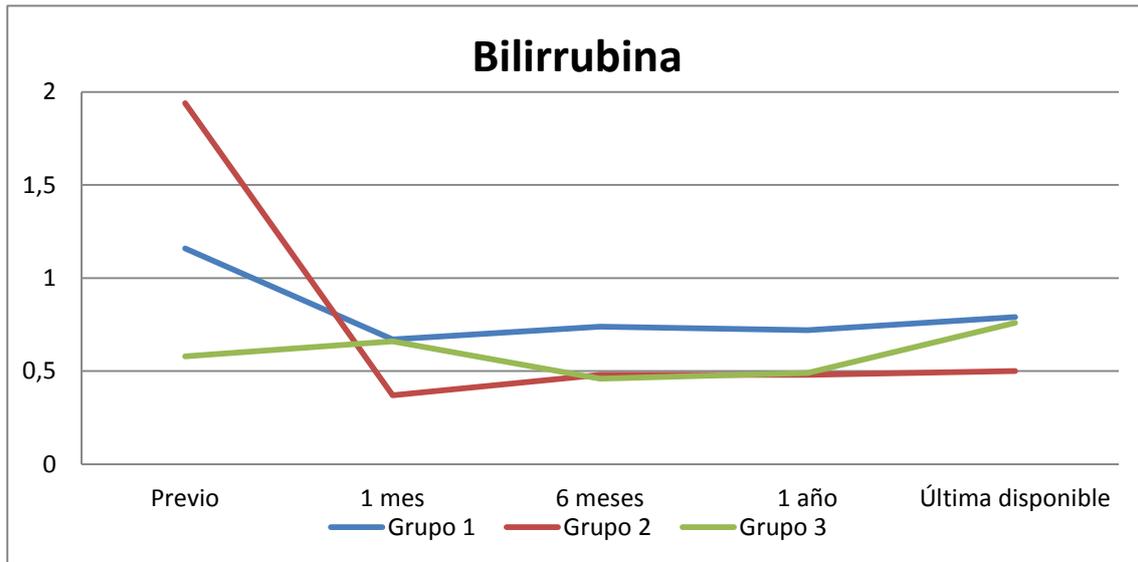


Figura 35. Evolución comparativa por grupos de la Bilirrubina.

4.5 Análisis multivariable.

Respecto a los datos técnicos del TH, el tiempo de isquemia fría en el grupo de estudio está comprendido entre 3,33 y 11 horas y en el grupo control entre 0,83 y 12,5 horas. Sin diferencias estadísticamente significativas con un valor P de 0,289. Tabla 23.

El tiempo de fase anhepática del grupo de estudio varía de 0,67 a 2 horas y en el grupo control entre 0,42 y 2,45 horas. Sin diferencias significativas. Tabla 24.

Tiempo de isquemia fría	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar medio
Caso	45	6,8087	1,97627	0,29461
Control	254	6,4990	1,77135	0,11114

	Test de Levene		Prueba T para igualdad de medias				
	F	Sig	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Intervalo confianza 95%	
Igualdad asumida	1,574	0,211	1,062	0,289	0,30969	-0,26426	0,88364
Igualdad no asumida			0,984	0,329	0,30969	-0,32078	0,94016

Tabla 23. Comparación del tiempo de isquemia en casos y controles.

Tiempo de fase anhepática	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar medio
Caso	45	1,0784	0,30093	0,04486
Control	254	1,0712	0,62198	0,03903

	Test de Levene		Prueba T para igualdad de medias				
	F	Sig	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Intervalo confianza 95%	
Igualdad asumida	0,002	0,968	0,076	0,939	0,00722	-0,17918	0,19363
Igualdad no asumida			0,121	0,903	0,0722	-0,11047	0,12492

Tabla 24. Comparación del tiempo de fase anhepática en casos y controles.

El tiempo quirúrgico total en el grupo de estudio tiene un valor mínimo de 4 y mayor de 12 horas, mientras que en el grupo control presenta un mínimo de 1,22 y máximo de 15 horas. Sin diferencias significativas. Tabla 25.

Tiempo quirúrgico total	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar medio
Caso	44	9,16	1,703	0,257
Control	244	8,88	1,945	0,125

	Test de Levene		Prueba T para igualdad de medias				
	F	Sig	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Intervalo confianza 95%	
Igualdad asumida	2,978	0,085	0,879	0,380	0,275	-0,341	0,891
Igualdad no asumida			0,965	0,338	0,275	-0,295	0,845

Tabla 25. Comparación del tiempo quirúrgico total en casos y controles.

El injerto procedía de donante cadáver en 23 casos y de donante vivo en 22 en el grupo de estudio y de donante cadáver en 48 casos y de donante vivo en 113 en el grupo de control, lo que supone un número superior con diferencia significativa para los donantes cadáver en el grupo de estudio. *Tabla 26.*

Donante	Caso	Control	Total
cadáver	23	48	71
% en donante	32,4%	67,6%	100%
% grupo	51,1%	29,8%	34,5%
Vivo	22	113	135
% en donante	16,3%	83,7%	100%
% grupo	48,9%	70,2%	65,5%
Total	45	161	206

	Valor	df	Asymp. Sig. Bilateral	Exact Sig. Bilateral	Exact Sig. Unilateral
Chi-cuadrado de Pearson	7,063	1	0,008		
Corrección de Yates	6,151	1	0,013		
Índice de probabilidad	6,812	1	0,009		
Prueba exacta de Fisher				0,012	0,007
Nº de casos válidos	206				

Tabla 26. Comparación del tipo de donante en casos y controles.

El tipo de injerto en el grupo de casos fue entero en 5 casos, multivisceral en 4, 2 segmentarios de donante cadáver, Split en 12 y segmentario de donante vivo en 22. En los controles se aprecian 48 enteros, 7 multiviscerales, 66 segmentarios de donante cadáver, 20 Split y 113 segmentarios de donante vivo *Tabla 27*.

Tipo de injerto	Caso	Control	Total
Entero	5	48	53
% tipo	9,4%	90,6%	100%
% grupo	11,1%	18,9%	17,7%
Multivisceral	4	7	11
% tipo	36,4%	63,6%	100%
% grupo	8,9%	2,7%	3,7%
Segmentario cadáver	2	66	68
% tipo	2,9%	97,1%	100%
% grupo	4,4%	25,9%	22,7%
Split	12	20	32
% Tipo	37,5%	62,5%	100%
% grupo	26,6%	7,8%	10,7%
Segmentario donante vivo	22	113	135
% Tipo	16,3	83,7%	100%
% grupo	48,9%	44,5%	45,2%
Total	45	254	299
	Valor	Df	Asymp. Sig. Bilateral
Pearson Chi cuadrado	25,793	4	0,000034
Índice de probabilidad	21,205	4	0,00028
Nº de casos válidos	299		

Tabla 27. Comparación del tipo de trasplante entre casos y controles.

Diecinueve pacientes del grupo de estudio recibieron el TH entre agosto de 1995 y octubre de 2008 y los 26 restantes fueron trasplantados en el intervalo del estudio, lo que supone una incidencia global de estenosis biliar pos trasplante aproximada del 16% (159 Trasplantes realizados.) Realizando una subdivisión según el tipo de donante y tipo de trasplante realizado, apreciamos una incidencia del 24,61% en los TH segmentarios de donante

vivo. La incidencia en donante cadáver es del 60% en TH tipo Split, 40% en segmentario con reducción atípica, 5,55% en hígado entero y del 3 % en los multiviscerales. Sin diferencia estadísticamente significativa.

La distribución por género de los donantes incluye en los casos a 18 mujeres y 27 hombres y en el grupo de estudio a 136 hombres y 94 mujeres. Sin diferencias significativas. *Tabla 28.*

La edad de los donantes se muestra en la *Tabla 29* y no existen diferencias significativas.

Género del donante	Caso	Control	Total		
Hombre	27	136	163		
% en hombres	16,6%	83,4%	100%		
% grupo	60%	59,1%	59,3%		
Mujer	18	94	112		
% en mujeres	16,1%	83,9%	100%		
% grupo	40%	40,9%	40,7%		
Total	45	230	275		

	Valor	df	Asymp. Sig. Bilateral	Exact Sig. Bilateral	Exact Sig. Unilateral
Chi-cuadrado de Pearson	0,012	1	0,914		
Corrección de Yates	0,000	1	1,000		
Índice de probabilidad	0,012	1	0,913		
Prueba exacta de Fisher				1,000	0,526
Nº de casos válidos	275				

Tabla 28. Comparación de género del donante entre casos y controles.

Edad del donante	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar medio
Caso	45	23,69	14,354	2,140
Control	201	22,38	13,851	0,977

	Test de Levene		Prueba T para igualdad de medias				
	F	Sig	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Intervalo confianza 95%	
Igualdad asumida	0,082	0,775	0,568	0,570	1,307	-3,223	5,836
Igualdad no asumida			0,555	0,581	1,307	-3,393	6,006

Tabla 29. Comparación de la edad del donante en casos y controles.

Se presentaron tres casos de rechazo agudo en el grupo de casos y 23 en los controles, lo que supone una diferencia significativa con un valor P de 0,003. *Tabla 30.*

Rechazo agudo	Caso	Control	Total
No	42	56	98
% en rechazo	42,9%	57,1%	100%
% grupo	93,3%	70,9%	79,0%
Si	3	23	26
% en rechazo	11,5%	88,5%	100%
% grupo	6,7%	29,1%	21,0%
Total	45	79	124

	Valor	Df	Asymp. Sig. Bilateral	Exact Sig. Bilateral	Exact Sig. Unilateral
Chi-cuadrado de Pearson	8,717	1	0,003		
Corrección de Yates	7,415	1	0,006		
Índice de probabilidad	10,01 1	1	0,002		
Prueba exacta de Fisher				0,003	0,002
Nº de casos válidos	124				

Tabla 30. Presentación de rechazo agudo.

En la *tabla 31* se puede apreciar que no existen diferencias en la compatibilidad de grupo entre el donante y el receptor en casos y controles.

Compatibilidad	Caso	Control	Total
Compatible	5	36	41
% en cmptbldd	12,2%	87,8%	100%
% grupo	11,1%	14,9%	14,3%
Idéntico	39	203	242
% en cmptbldd	16,1%	83,9%	100%
% grupo	86,7%	84,2%	84,6%
Incompatible	1	2	3
% en cmptbldd	33,3%	66,4%	100%
% grupo	2,2	0,8	1,1%
Total	45	241	286

	Valor	Df	Asymp. Sig. Bilateral
Chi-cuadrado de Pearson	6,143	3	0,105
Índice de probabilidad	4,824	3	0,185
Nº de casos válidos	286		

Tabla 31. Comparación de la compatibilidad ABO.

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los picos enzimáticos de AST y ALT en el postoperatorio inmediato entre casos y controles. *Tablas 32 y 33.*

Pico AST	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar medio
Caso	43	1613,93	3300,288	503,289
Control	207	1892,61	1962,300	136,389

	Test de Levene		Prueba T para igualdad de medias				
	F	Sig	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Intervalo confianza 95%	
Igualdad asumida	0,452	0,502	-0,740	0,460	-278,678	-1019,94	462,584
Igualdad no asumida			-0,534	0,595	-278,678	-1326,92	769,560

Tabla 32. Comparación del pico enzimático postquirúrgico de AST en casos y controles.

Pico ALT	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar medio
Caso	43	1014,30	1342,403	204,715
Control	208	1258,03	1168,929	81,051

	Test de Levene		Prueba T para igualdad de medias				
	F	Sig	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Intervalo confianza 95%	
Igualdad asumida	0,017	0,896	-1,212	0,226	-243,727	-639,638	152,185
Igualdad no asumida			-1,107	0,273	-243,727	-684,805	197,352

Tabla 33. Comparación del pico enzimático postquirúrgico de ALT en casos y controles.

Realizando una comparación entre las variables de tiempos quirúrgicos, número de CTPH y de dilataciones realizadas entre los donantes vivos respecto a los donantes cadáver en el grupo de estudio, observamos que no existen diferencias significativas en los valores estudiados. *Tabla 34.*

Estadísticas de grupo					
	Tipo donante	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
T isquemia fría	Vivo	19	5,8063	1,55176	0,35600
	Split	11	7,3127	2,15658	0,65023
T fase anhepática	Vivo	19	1,1905	0,36089	0,08279
	Split	11	0,9482	0,22022	0,06640
T quirúrgico total	vivo	19	9,6111	0,94393	0,21655
	Split	11	9,0045	2,26219	0,68208
Días desde el TH	Vivo	19	952,5789	1343,82912	308,29554
	Split	11	2343,0000	1924,96312	580,39822
Nº CTPH	Vivo	19	1,8421	1,06787	0,24499
	Split	11	2,0909	1,51357	0,45636
Nº Dilataciones	Vivo	19	1,7895	1,81288	0,41590
	Split	11	2,7273	1,79393	0,54089

Prueba de muestras independientes						
		Prueba de Levene		T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
T isquemia fría	Se asumen varianzas iguales	2,131	0,155	-2,220	28	0,035
	No se asumen varianzas iguales			-2,032	16,090	0,059
T fase anhepática	Se asumen varianzas iguales	4,713	0,039	2,012	28	0,054
	No se asumen varianzas iguales			2,283	27,857	0,030
T Quirúrgico	Se asumen varianzas iguales	6,054	0,020	1,033	28	0,310
	No se asumen varianzas iguales			,848	12,050	0,413
Días desde el TH	Se asumen varianzas iguales	4,371	0,046	-2,328	28	0,027
	No se asumen varianzas iguales			-2,116	15,743	0,051
Nº CTPH	Se asumen varianzas iguales	0,282	0,599	-,527	28	0,602
	No se asumen varianzas iguales			-,480	15,862	0,638
Nº Dilataciones	Se asumen varianzas iguales	0,020	0,889	-1,370	28	0,181
	No se asumen varianzas iguales			-1,374	21,203	0,184

Tabla 34. Comparación de tiempos quirúrgicos y número de intervenciones biliares entre donantes vivos y TH tipo Split.

La localización de la estenosis biliares se ha dividido en anastomótica (EBA) y no anastomótica (EBnA) pudiendo estas coexistir, y se ha añadido a la descripción clásica la presencia de obstrucción biliar completa (OB) y la patología intrastent (PIS). Resultando 41 EA, 4 estenosis no anastomótica, 6 oclusiones biliares, 17 estenosis mixtas con estenosis anastomótica y no anastomótica, 1 oclusión biliar con EnA, 3 casos de patología intrastent y 3 casos en los que se apreció mínima dilatación de la vía biliar sin evidencia de estenosis. *Figura 36.*

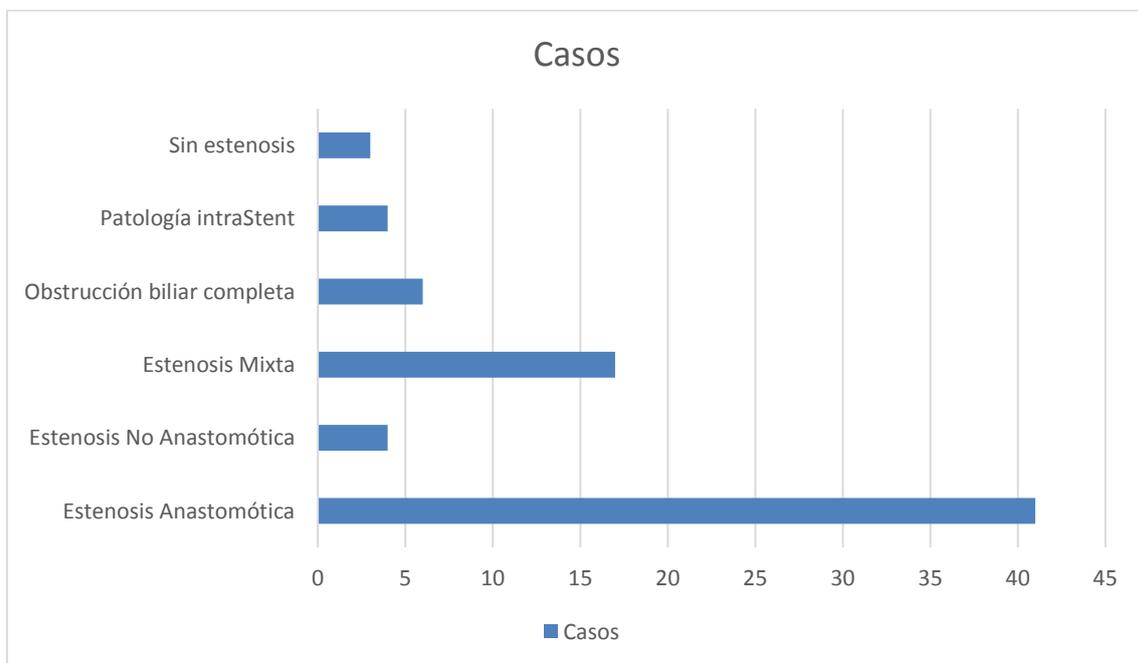


Figura 36. Localización de la estenosis biliar.

No se han apreciado variables significativas a tener en cuenta en la localización de la estenosis o relevantes en la presentación de obstrucción biliar completa.

Respecto al tipo de morfología visualizada en la estenosis biliares, se objetivo morfología focal (*Figura 37*) en 28 casos y de tipo espiculado (*Figura 38*) en 17. No se aprecian estadísticamente significativas entre estos dos subgrupos teniendo en cuenta la edad y peso del receptor, tiempos quirúrgicos y edad del donante. *Tabla 35*.

Estenosis	Edad	Peso	T isquemia fría	Fase anhepática	T quirúrgico	Edad donante
Focal	2,6153	10,1059	6,7229	1,1129	9,5506	22,8529
Espiculada	2,4793	11,2393	6,8607	1,0575	8,9081	24,1929

Tabla 35. Comparación de los tiempos quirúrgicos según el tipo de estenosis.



Figura 37. Estenosis biliar con morfología focal.



Figura 38. Estenosis biliar con morfología espiculada.

No se aprecia una diferencia significativa en los valores de los picos enzimáticos postquirúrgicos según la morfología presente de la estenosis. *Tablas 36 y 37.*

Pico AST	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar medio
focal	26	1904,1538	4122,14293	808,41874
estrella	17	1170,0588	1301,89604	315,75617

	Test de Levene		Prueba T para igualdad de medias			
	F	Sig	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Intervalo confianza 95%
Igualdad asumida	0,909	0,346	-0,709	0,482	-734,0950	-2825,38 1357,19
Igualdad no asumida			0,846	0,404	-734,0950	-2501,84 1033,65

Tabla 36. Comparación del pico enzimático AST según la morfología de la estenosis.

Pico ALT	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar medio
Focal	26	1131,0000	1612,14096	316,16685
estrella	17	835,8235	738,23681	189,96283

	Test de Levene		Prueba T para igualdad de medias				
	F	Sig	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Intervalo confianza 95%	
Igualdad asumida	0,840	0,36	-0,701	0,482	-295,1764	-1145,93	555,582
Igualdad no asumida			-0,800	0,428	-295,1764	-1041,56	451,211

Tabla 37. Comparación del pico enzimático ALT según la morfología de la estenosis.

El número de colangiografías transparietohepáticas y dilataciones biliares realizadas según la morfología de la estenosis no presenta diferencias significativas. *Tablas 38 y 39.*

Número de CTPH	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar medio
Focal	28	1,46	0,744	0,464
Espiculada	17	1,94	1,48	0,941

	Prueba T para igualdad de medias		
	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
Igualdad no asumida	-1,4397	0,1571	0,48

Tabla 38. Número de CTPH realizadas según la morfología de la estenosis.

Número de Dilataciones	N	Media	Desviación Estándar	Error estándar medio
Focal	27	1,67	1,11	0,852
Espiculada	17	2,29	2,14	1,35

Prueba T para igualdad de medias			
	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
Igualdad no asumida	-1,2784	0,2080	0,62

Tabla 39. Comparación del número de dilataciones realizadas según la morfología de la estenosis biliar.

5. DISCUSIÓN.

El trasplante hepático en la población pediátrica es una técnica quirúrgica validada y de gran utilidad terapéutica en un amplio espectro de patologías. No obstante a pesar de la evolución de la técnica quirúrgica en sí y de los adelantos en los cuidados médicos asociados, la presencia de complicaciones biliares ha sido una constante durante las últimas décadas, y ha llegado a aumentar después del advenimiento de las denominadas técnica alternativas de trasplante hepático (reducciones, bipartición, donación de vivo, etc.).

Dentro de las complicaciones del TH, las estenosis biliares son la que conllevan una mayor morbilidad. Este estudio profundiza en la gran magnitud de este problema, si tenemos en cuenta que la población pediátrica es más vulnerable, debido fundamentalmente al uso de injertos parciales, la realización de reconstrucción biliar más frecuente mediante hepaticoyeyunostomia y un mayor tiempo de exposición al riesgo quirúrgico.

Se debe tener en cuenta, que al ser un estudio observacional retrospectivo tiene importantes limitaciones estadísticas. Por otra parte, su número de casos de estudio representa una población baja (N 45). A pesar de esto representa una de las series más amplias descritas hasta la actualidad en el trasplante hepático infantil.

5.1 Análisis descriptivo de los datos demográficos del receptor

El grupo de estudio está constituido por 45 casos y el de control 254 sujetos y no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en su distribución por género.

La edad a la que se realizó el TH es inferior en el grupo de estudio (2,53 frente a 4,08 años) con una diferencia significativa (Valor P de 0,002). De la misma manera el peso de los sujetos de estudio fue inferior que el de los controles (10,81 frente a 16,69 Kg.) diferencia con valor estadístico (Valor P de 0,011). Hallazgos que sugieren que la necesidad de realizar un TH en edades tempranas puede ser factor de riesgo para el desarrollo de estenosis biliares, probablemente derivadas de la mayor dificultad en la técnica quirúrgica asociada a pacientes de bajo peso o menores de 1 año de vida.

No se han apreciado diferencias significativas en la distribución por grupo sanguíneo ABO o del factor Rh, ni de la compatibilidad con el donante, que sugieran que en esta serie exista un componente de inmunidad sanguínea asociada a incompatibilidad como factor desencadenante de las complicaciones biliares.

Según la clasificación de la UNOS, no se han objetivado diferencias significativas en la situación clínica de los grupos estudio y control en el momento en el que se realizó el TH. Se puede apreciar que el 88,9% de los casos se encuentran en los estadios II y III (no hospitalizado que requiere cuidados médicos hospitalarios y hospitalizado en tratamiento). Estos hallazgos

podrían suponer que los pacientes con Estadio I de la UNOS (4%) presentan una menor tasa de estenosis biliares por encontrarse en una mejor situación clínica global. Los que se sitúan en el estadio IV (cerca del 12%) tendrían menos EB por estar asociados a una mayor morbilidad y menor supervivencia global.

Respecto a la patología principal que indicó el TH no apreciamos diferencias entre los dos grupos. La causa más frecuente es la atresia de la vía biliar extrahepática, dato que sugiere que no es un factor de riesgo independiente, sino la expresión normal de frecuencia dado su mayor número de casos de forma global.

5.2 Análisis de los resultados de la Colangiografía transparietohepática y dilatación biliar.

En las 76 CTPH revisadas se contabilizó un fracaso técnico con imposibilidad de canalización de la vía biliar, lo que supone un éxito técnico de la CTPH y drenaje biliar del 98,6%. En 10 casos no fue posible dilatar la estenosis biliar, representando un éxito técnico para la dilatación biliar percutánea del 86,5%. Datos que están en concordancia con los datos aportados en otras series de entre el 76 y el 89%.⁹⁵

Dado que solo en uno de estos casos no existía dilatación del árbol biliar se puede establecer una sensibilidad diagnóstica aproximada del 97,7% si se suman los criterios establecidos previamente de episodio clínico de colangitis u obstrucción, alteración analítica y dilatación biliar en las pruebas de imagen.

La necesidad de realizar una CTPH y drenaje biliar se presentó en 13 casos en los primeros 180 días posteriores al trasplante, por lo que se puede intuir que el porcentaje de EB debidas a la técnica quirúrgica es de aproximadamente el 28,89%. Las EB de aparición tardía suponen el 71% restante.

El número de CTPH y drenaje biliar realizadas es de un episodio en el 57,7% de los casos; 2 episodios en el 17,7%; 3 episodios en 13,3% y 4 o más en el 6,66% restante. El número de dilataciones es de 1 en el 24%, 2 en el 37,7%, 3 en el 8,9% y 4 o más en el 11,1%. Se puede sugerir que aquellos casos que requieren tan solo de una CTPH y dos o menos dilataciones presentaran una evolución más favorable.

De manera inversa la necesidad de la realización de más de una CTPH lleva implícita un mayor número de dilataciones, en esta serie el paciente que más intervenciones necesitó (6 CTPH con 7 dilataciones) presentaba complicaciones técnicas descritas en el implante (trasplante tipo Split que presentaba 3 bocas biliares en la superficie de corte y necesito la realización de una anastomosis bilio-entérica compleja).

No se ha producido mortalidad relacionada con los procedimientos realizados en la unidad de radiología vascular intervencionista. Si se documentó una mortalidad del 6,66% durante el seguimiento (3 casos) por causas atribuibles a la enfermedad de base que indicó el TH. La supervivencia estimada es del 93% a los 6 años.

La permeabilidad primaria es del 62% a los 3,5 años. Hallazgos que se encuentran en un rango intermedio respecto a las series existentes en la

literatura. Lorenz en un estudio del 2005 de 19 casos, reportó una permeabilidad primaria del 58% al año con un seguimiento de 1,4 a 5,4 años (media de 3,6).⁹⁶ En 2010 Moreira, en una serie de 45 casos recogidos desde marzo del 1993 hasta mayo del 2008 reporta una permeabilidad primaria del 61,2% sin especificar la media de duración.¹⁰¹ Belenky en una publicación del 2004 con 30 pacientes reporta una permeabilidad primaria del 70% a los 5 años⁹⁹. En la publicación más reciente de Imaminne, en una serie 52 pacientes recogida desde octubre de 1997 hasta agosto de 2014, presenta una permeabilidad primaria del 70% a los 5 años y del 68% a los 10 años.¹⁰²

En 10 casos (13%) de las CTPH no fue posible realizar dilatación biliar por imposibilidad de canalizar y atravesar la zona anastomótica, que se encontraba ocluida. Dentro de estos, se observa que en 5 casos la presentación inicial fue de oclusión anastomótica, mientras que los otros 5 pacientes representan cuadros de reestenosis no dilatable.

Respecto a los eventos adversos asociados (8,1%) a la CTPH e intervencionismo biliar, se aprecia una tasa de complicaciones menores del 5,4% (no precisan intervención o se resuelven con medicación) y de complicaciones mayores inferior al 3% (ponen en riesgo al paciente y necesitan intervención urgente). Esta cifra que se encuentran por encima de la descrita previamente por Lorenz,⁹⁶ que reporta una serie sin complicaciones asociadas al procedimiento, aunque es un grupo con menor número de pacientes y con edades superiores (20 casos con edades comprendidas entre 13 meses y 17,9 años). Las complicaciones en este estudio son menos frecuentes si las comparamos con el estudio de Moreira¹⁰¹ que reporta una elevada tasa de

complicaciones asociadas al catéter de drenaje y hemobilia en el 5,7% de los casos. A pesar de ser una serie antigua con casos desde 1993 hasta 2008, presenta edades de mayor similitud respecto al nuestro estudio (media de edad a la CTPH de 5,34 frente a 6,28 años).

Se ha observado complicación de origen infeccioso en un caso (colangitis post CTPH) a pesar del uso sistemático de antibióticos profilácticos. También hemos tenido 4 casos asociados a la punción inadvertida de una estructura vascular intrahepática. Siguiendo el protocolo de la unidad, todas las CTPH en edad pediátrica se realizan con guía ecográfica, por lo que es difícil establecer si este tipo de eventos adversos podría ser susceptible de disminuir.

La migración de un coil al interior de la vía biliar (sin repercusión para el paciente) es la única complicación en esta serie claramente susceptible de ser evitada. La embolización del tracto hepático se realiza en la mayoría de los casos en nuestro centro mediante la implantación de un coil metálico para evitar el reflujo biliar al peritoneo o al sitio de punción, que en caso de perpetuarse podría constituir molestias para el paciente. Esta embolización se realiza bajo visión fluoroscópica intentando localizar el coil lo más cerca posible del radical biliar utilizado como abordaje, evitando que parte del coil quede alojado en el interior de la vía biliar, para evitar de esta manera una posible migración. En este caso la complicación se debe a una técnica inadecuada en la implantación del coil. Para evitar este tipo de complicaciones es necesario que el operador posea un adecuado conocimiento de la técnica de embolización y experiencia en la radiología intervencionista pediátrica, ya que el pequeño tamaño de ciertos pacientes puede dificultar el procedimiento. Por

otro lado, en la actualidad se dispone también de sistemas de embolización del tracto hepático con material reabsorbible de esponja de gelatina porcina (Spongostan®), que tienen una menor posibilidad de migración, y si ésta se presenta tienen menos riesgo de complicaciones biliares como la colangitis granulomatosa por cuerpo extraño al ser un material biodegradable.

5.3 Análisis de la evolución clínica, analítica y de imagen.

El seguimiento se realizó durante un mínimo de 1 mes y un máximo de 6,5 años, con una media de 2,9209 años. Durante este tiempo el 68,9% de los casos se han permanecido asintomáticos y con cifras analíticas dentro de la normalidad. El 17,8% de los pacientes ha tenido algún grado de disfunción hepática, entendiendo por disfunción hepática la existencia de ictericia, prurito cutáneo, elevación de las cifras analíticas de la bilirrubina, GGT, AST o ALT o la alteración de los factores de la coagulación. Dentro de este grupo se encuentran los casos que más CTPH y dilataciones biliares precisaron. Hallazgos que sugieren la existencia de un componente de rechazo crónico y lesión biliar de larga evolución tipo colangitis esclerosante que justificarían su peor evolución.

Según los criterios clásicos de colestasis que son: ictericia, acolia, coluria, prurito cutáneo y alteración analítica con elevación de la enzima hepática GGT y de la Fosfatasa Alcalina.^{103,104} En nuestros casos se ha podido demostrar una disminución estadísticamente significativa en los valores séricos de la GGT desde el primer control analítico. Asociado a esta disminución de la GGT se aprecia una disminución progresiva en los valores de los restantes

parámetros analizados (AST, ALT, FA y LDH) a lo largo del seguimiento, siendo este cambio estadísticamente significativo al año de realización de la CTPH y del intervencionismo biliar, lo que supone que también representan factores predictivos en la evolución de la enfermedad y su elevación será indicativa de una posible disfunción, aunque a más largo plazo.

Las cifras séricas de bilirrubina no mostraron cambios significativos en la evolución ya que solo hemos visto una ligera elevación de la bilirrubina durante los episodios de colangitis. Estos hechos están en contraposición con el cuadro clínico habitual de colestasis, e inclusive en los casos en los que se documentó oclusión biliar las cifras de bilirrubina se encontraban dentro de parámetros normales. Por el contrario en los casos en los que estaba elevada se observó una disminución a valores normales en el primer mes, aunque sin significado estadístico dado su bajo número de casos.

En las pruebas de imagen de control, fundamentalmente realizadas mediante ecografía, se ha observado una regresión de la vía biliar a valores normales en cuanto al diámetro desde el primer control. Hallazgos que tienen significación estadística y que confirman que el diámetro de la vía biliar periférica es uno de los principales factores determinantes en la evolución del cuadro y categórico a la hora de establecer la necesidad de realizar una CTPH por sospecha de estenosis biliar.

En la presente serie se han observado solo 2 casos con complicaciones de la arteria hepática (4,4%). Hallazgos ligeramente contradictorios respecto a los factores de riesgo de EB descritos.^{81,82,85} Dado que aproximadamente el 71% de las EB son de aparición tardía y la escasa tasa de complicaciones arteriales, en estos casos debe existir otro tipo de factores inmunopatológicos

causantes, de tipo isquémico sobre la vía biliar a pesar de la permeabilidad arterial.

5.4 Análisis de la evolución según el tratamiento realizado.

Al realizar una revisión por subgrupos dependiendo del tipo de tratamiento mediante el cual se solucionó la estenosis biliar:

Grupo 1: Tratamiento exclusivamente percutáneo, CTPH, drenaje y dilatación biliar.

Grupo2: Drenaje biliar percutáneo y necesidad de reconstrucción quirúrgica de la anastomosis biliar.

Grupo 3: Reconstrucción quirúrgica de la anastomosis biliar y posterior necesidad de CTPH y dilatación biliar.

Se evidencia que no existen diferencias significativas con respecto a los tiempos de seguimiento; no obstante la diferencia en el número de pacientes no permite realizar comparaciones con suficiente significación estadística. No existen diferencias en la situación clínica final de los pacientes, aunque se aprecia que en el grupo 1 es donde se encuentran la mayoría de pacientes con algún grado de disfunción hepática. *Figura 39*. No se encuentra una clara explicación para esta diferencia y en la bibliografía no existen estudios que comparen la evolución clínica de pacientes que requirieron cirugía por imposibilidad de realizar dilatación con balón. En el Meta análisis de Nacif realizado con las publicaciones existentes desde enero de 1996 hasta abril de

2013 sobre tratamiento de las estenosis biliares en el trasplante hepático, que cuenta con un total de 13 estudios, no encuentra diferencia respecto al éxito técnico ni a la permeabilidad primaria al comparar las dilataciones realizadas de forma percutánea o endoscópica.¹⁰⁵ No obstante no se encuentran referencias respecto a los pacientes que no pudieron ser dilatados, la dilatación no fue efectiva o que fueron derivados a reconstrucción quirúrgica de la anastomosis biliar.

Respecto a las cifras séricas de AST, ALT, FA y LDH no se aprecian diferencias significativas en cuanto al porcentaje de reducción de los valores iniciales. Lo que sugiere que el tipo de tratamiento realizado no es un factor determinante en la evolución del cuadro. *Figura 40.*

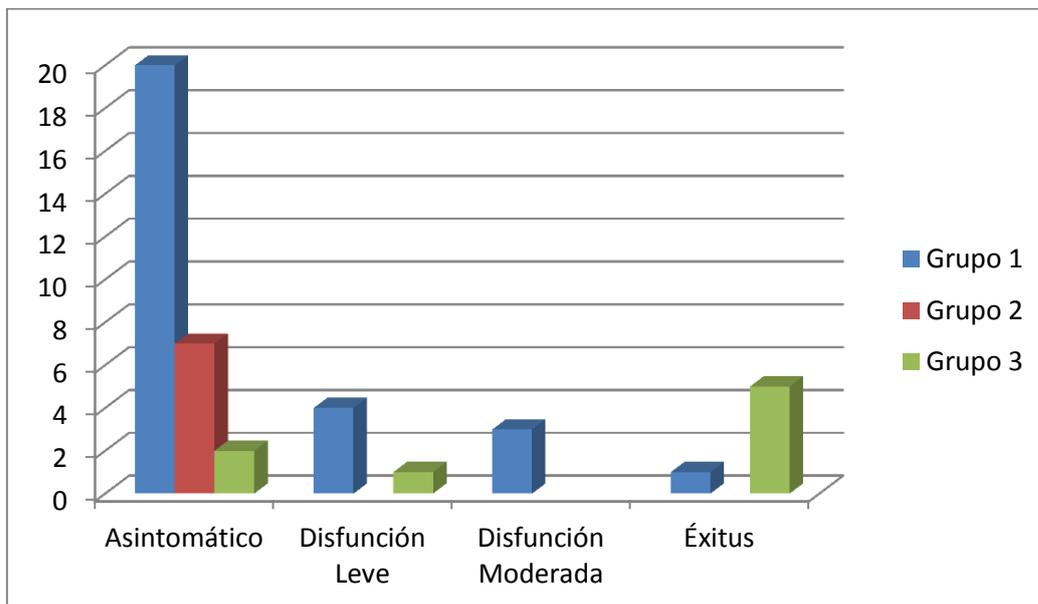


Figura 39. Comparación de la situación actual según los procedimientos realizados.

Grupo 1: Dilatación biliar exclusivamente percutánea. Grupo 2: Reconstrucción quirúrgica de la anastomosis biliar. Grupo 3: Dilatación percutánea posterior a reconstrucción quirúrgica.

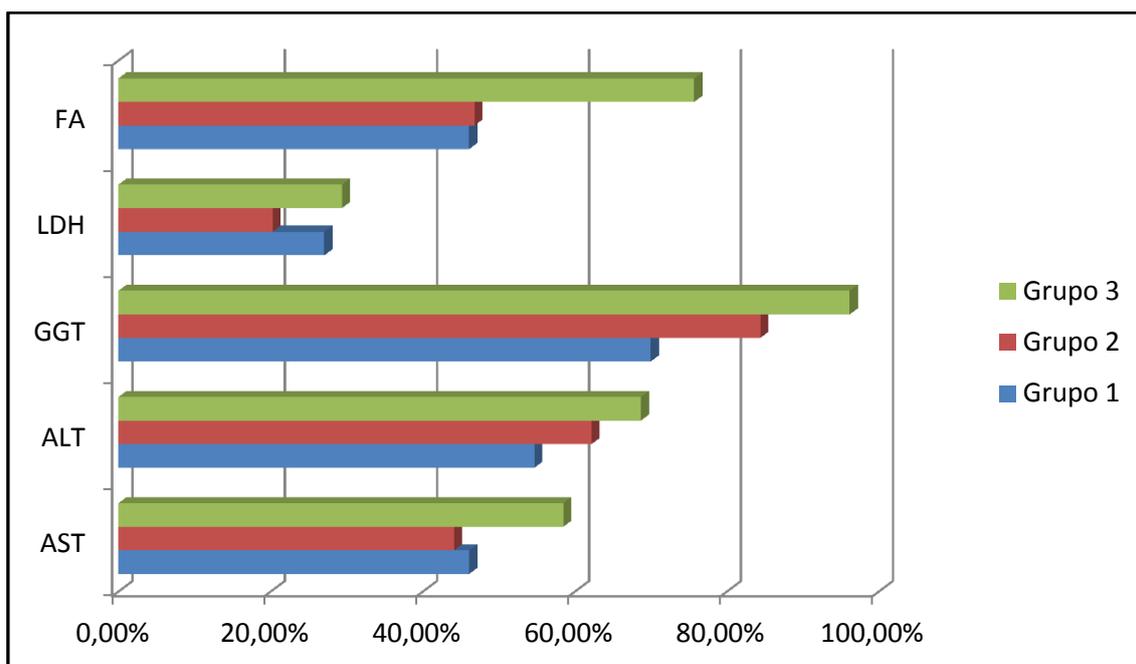


Figura 40. Comparación del porcentaje de disminución de las cifras analíticas según los procedimientos realizados.

El bajo número de casos (6 en el grupo 1 y 2 en el grupo 3) en los que se presentó un aumento en el último control analítico en la AST, ALT, LHD, FA y GGT, tiene un significado estadístico incierto dado su bajo número y parece corresponder a la representación analítica de la disfunción hepática presente en estos pacientes.

5.5 Análisis multivariable.

La incidencia global registrada de estenosis biliar es del 16%. Al realizar una división según el tipo de donante, apreciamos que en los donantes vivos la incidencia de EB es del 24,61%, ligeramente superior a la serie de Shin Hwang que reporta una incidencia acumulada a los 5 años del 20,2%.⁸² En donantes cadáver la incidencia de EB en nuestra serie es del 60%, con una especial

mención del injerto tipo Split donde es del 40%, datos superiores a los reportados previamente, que son de aproximadamente el 12% en la serie de Cescon ¹⁰⁶, del 14% en la serie de Rela ¹⁰⁷ y del 9% en el estudio de Yersiz ¹⁰⁸ que presenta un estudio retrospectivo de 100 casos. No existen datos en este estudio que justifiquen esta elevada incidencia de estenosis biliar en el donante cadáver.

El tiempo de isquemia fría no tiene diferencias significativas entre los grupos de estudio y control. En varios estudios se ha documentado que un tiempo de isquemia fría inferior a 11,5 horas se encuentra asociado a una incidencia del 2% de lesiones de tipo isquémico de la vía biliar, mientras que un tiempo superior a 13 horas aumenta en un 50% el riesgo de sufrirlas. La recomendación es que si existen factores asociados como la esteatosis hepática, que puedan influir en el desarrollo de complicaciones biliares, el tiempo de isquemia fría se mantenga por debajo de las 10 horas. ^{89,109,110} En nuestro estudio el grupo de casos presentó un tiempo medio de isquemia fría de 6,87 horas (mínimo de 3,33 y máximo de 11 horas), encontrándose de manera importante por debajo de las recomendaciones.

No obstante la razón de probabilidades (Odds ratio) de sufrir estenosis biliar obtenida a partir de los casos que tuvieron un tiempo de isquemia fría igual o superior a 10 horas es de 3,075. Dato superior a los previos ya que supone un riesgo de sufrir EB del 75,4%.

Los tiempos de fase anhepática y tiempo quirúrgico total no presentan diferencias significativas entre el grupo de estudio y el control, con una razón de probabilidad de desarrollar estenosis biliar para un tiempo quirúrgico total

superior a 10 horas es de 1,62. Por lo que se puede concluir que el tiempo de fase anhepática y quirúrgico total no representan un factor de riesgo independiente para el desarrollo de estenosis biliares.

Respecto a los donantes no se han apreciado diferencias significativas en cuanto a género y edad, se ha objetivado que la práctica totalidad de donantes tiene una edad inferior a 50 años. Este hallazgo se puede atribuir al alto número de injertos procedentes de donante vivo y a que de momento, en nuestro hospital no es necesaria la utilización de donantes con criterios ampliados, para suplir las necesidades de injertos en nuestro medio.

Respecto a los TH de donante cadáver, habría sido interesante poder valorar el tiempo de asistolia (tiempo transcurrido desde el inicio de maniobras de mantenimiento cardio-ventilatorio tras la muerte del donante y el inicio del tiempo de isquemia fría) para profundizar más en los factores de riesgo, ya que presumiblemente un tiempo de asistolia prolongada o el uso de donantes tras parada cardiaca, sea un factor sumatorio al riesgo establecido por la isquemia fría. Datos que han sido postulados por Sundaram ¹¹¹ con una elevada razón de probabilidades para desarrollar estenosis biliares, Ods Ratio de 7,25. Desafortunadamente estos datos no están recogidos en los protocolos quirúrgicos.

En una línea similar, en los TH tipo Split hubiera sido de gran utilidad conocer el estado de los lóbulos derechos correspondientes a los de este estudio que presentaron EB. De esta manera se hubiera podido establecer si la causa subyacente estaba favorecida por los tiempos quirúrgicos, la partición

hepática, el implante o depende de factores inmunes del receptor. Estos datos no pueden ser obtenidos por conflictos éticos.

Respecto a la compatibilidad sanguínea entre donante y receptor no se apreciaron diferencias de interés y la presencia de rechazo agudo fue ligeramente superior en el grupo de control. Factores que no representan riesgo asociado para el desarrollo de EB.

Se ha postulado que una elevación enzimática severa en el postoperatorio inmediato puede sugerir una lesión biliar por problemas de conservación o por mala calidad del injerto.¹¹² En nuestro estudio se ha observado una importante elevación de las enzimas AST y ALT, tanto en el grupo de estudio como en el de control (medias de 1613 y 1014 para los casos y de 1892 y 1258 para los controles respectivamente) sin diferencias estadísticamente significativas. No se obtienen valores predictivos de razón de probabilidad para desarrollar EB, independientemente del valor de corte establecido. Hallazgos que sugieren que esta elevación es la representación de un estado de fallo hepático transitorio.

Al realizar una comparación en los casos dependiendo de si el TH procedía de donante vivo o cadáver, los tiempos quirúrgicos no presentan diferencias de significado estadístico. El tiempo de presentación de la estenosis biliar es considerablemente más tardío en el grupo de donante cadáver (2343 días contra 952) con un valor P de 0,027. Se puede postular que en estos casos existe una lesión biliar de tipo isquémico no específico, lo que explicaría el debut más tardío en estos casos.

En los casos con donante cadáver también se realizó un mayor número de CTPH y de dilataciones biliares, aunque sin diferencias significativas. Estos hallazgos sumados a la alta incidencia de EB y el mayor número de casos con disfunción en los controles clínicos en receptores de donante cadáver, sugieren que los implantes tipo Split representan un factor pronóstico, con mayor necesidad de intervenciones biliares y peor evolución clínica; aunque los datos estadísticos no tienen la potencia necesaria para demostrarlo.

Respecto al tipo de EB, en el presente trabajo la estenosis anastomótica es la más frecuente. Se presenta de forma exclusiva en la zona de anastomosis biliar en el 54% y acompañada de estenosis intrahepática en el 22%. La oclusión completa de la vía biliar representa el 9,3% de los casos, las estenosis biliares exclusivamente no anastomóticas el 4 % y la patología intrastent el 4%. El porcentaje de EBA y estenosis no anastomóticas es superponible a los descritos en series previas,^{85,86,88} pero la presencia de cerca de un 10% de casos en los que la EBA se comporta como una oclusión completa de la vía biliar no ha sido descrita hasta el momento.

No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas, que pueda orientar al desarrollo de oclusión completa de la anastomosis biliar. En el 40% de estos casos, la OB representa la evolución de cuadros previos de estenosis anastomóticas tratadas con dilatación con balón, mientras que el 60% corresponden a la forma de presentación inicial. Dado que no se han encontrado diferencias de relevancia, en este grupo en los que el cuadro de presentación es la OB, se puede teorizar un retraso en el diagnóstico o inicio del tratamiento percutáneo como factores favorecedores. Otro dato a

tener en cuenta en esta situación, es que cuando no fue posible realizar la dilatación biliar en la primera CTPH ni en el primer control posterior, las probabilidades de que sea necesaria una reconstrucción biliar quirúrgica son superiores al 95% y no se debería retrasar el tratamiento quirúrgico definitivo realizando más intentos de dilatación, que presentan un éxito solo del 1,6% a partir del segundo control, aumentando de forma considerable las dosis de radiación recibidas por el paciente y la posibilidad de sufrir complicaciones.

En 6 casos se utilizó un Stent biliar, 3 de tipo metálico y 3 biodegradables compuestos de monofilamento de polidioxanona autoexpandible o de ácido poliláctico. La indicación de implantar un Stent biliar se estableció en aquellos casos que, no responden de forma adecuada tras la realización de 3 dilataciones incluyendo una con balón cortante.

De los pacientes con Stent metálico, uno precisó de un trasplante por colangitis granulomatosa crónica a los 1,4 años de implantar la prótesis y posteriormente falleció, por complicaciones derivadas de su patología de base. Aunque la prótesis biliar se encontraba permeable en el momento del trasplante, es difícil establecer si existía una relación entre esta y el cuadro de colangitis crónica. Los otros dos casos se encuentran asintomáticos, uno necesitó intervención quirúrgica, debido a que el Stent se encontraba ocluido y expuesto en la superficie hepática secundario a una desconexión de la anastomosis bilioentérica y el otro presenta el Stent permeable y sin patología.

De los 3 casos en los que se utilizó un Stent biodegradable, uno se encuentra asintomático y los otros dos presentan disfunción moderada (uno de ellos necesitó una CTPH y dilatación posterior). Estos datos son poco

prometedores y parecen ser el resultado natural de pacientes que de por sí presentan una mala evolución.

Según los hallazgos demostrados, no está indicada la implantación de Stents metálicos no extraíbles en la patología biliar benigna en edad infantil dada su mayor tasa de oclusiones a largo plazo.

Respecto a los Stents biodegradables y reabsorbibles son muchas las incógnitas que se generan: por un lado no se tienen datos lo suficientemente amplios para poder demostrar su utilidad en EB resistentes a dilatación convencional o mediante balón cortante, y por otro no son pocas las dudas que existen en cuanto al efecto oclusivo que puedan ocasionar los productos derivados de la degradación del Stent al mezclarse con las sales biliares en el interior de una vía patológica y con la velocidad de drenaje disminuida. Son necesarios más estudios enfocados a este campo, aunque el bajo número de pacientes pediátricos que necesitan de un Stent biliar dificultan la realización de un estudio con diseño estadístico adecuado que permita obtener conclusiones relevantes. De momento la indicación de los Stents biliares continúa siendo una decisión multidisciplinar y enfocada de forma individual, caso a caso.

Según la localización de la estenosis, la clasificación clásica divide las estenosis biliares en anastomóticas y no anastomóticas. En el presente estudio se ha identificado un patrón en la morfología de la estenosis no descrito previamente. El 50% de las EBA se ha observado que están asociadas a un grado de retracción de la confluencia de los radicales biliares de primer orden que les confiere un aspecto espiculado. Esta morfología conlleva a una mayor dificultad en la realización de la dilatación biliar, siendo necesario en algunos

casos un abordaje biliar nuevo para poder dilatar otros radicales principales en su zona de confluencia. No se han apreciado diferencias estadísticamente significativas en las variables estudiadas que puedan predecir la aparición de este tipo de estenosis. De igual manera a como ocurre en los injertos procedentes de donante cadáver, las estenosis con morfología espiculada han necesitado más CTPHs (1,94 frente a 1,46) y más dilataciones biliares (2,29 frente a 1,67) que aquellos que tenían una estenosis de tipo focal, pero las diferencias continúan sin tener una relevancia estadística (valor P de 0,16 y 0,2 respectivamente).

Es posible que este tipo de estenosis sean producto de la realización de una anastomosis bilioentérica demasiado cercana a la confluencia de los radicales principales, que sumado a la patología subyacente que induce la EB (independientemente de cual sea su origen) crearía un efecto inflamatorio de características desmoplásicas, que acabaría retrayendo la confluencia biliar. Este tipo de EB en los injertos segmentarios solo se podría evitar con la realización estandarizada de estudios de Colangiografía por Resonancia Magnética previa en los donantes vivos, para establecer el tipo de anatomía biliar y mediante la colangiografía intraoperatoria en todos los casos, para garantizar un margen de seguridad respecto a la longitud del conducto biliar principal a utilizar en la anastomosis antes de realizar la partición hepática, aunque no sería posible evitar el desarrollo de una EBA de morfología focal tradicional.

6. CONCLUSIONES.

1. La Colangiografía Transparietohepática y la dilatación con balón son unos procedimientos efectivos, con una tasa de éxito técnico del 86,5% y deben ser consideradas como la técnica de elección en el tratamiento de las estenosis biliares en el trasplante hepático infantil.

2. La Colangiografía Transparietohepática e intervencionismo biliar representan un procedimiento seguro, con una tasa global de complicaciones del 8% y sin mortalidad asociada.

3. Los pacientes a los que se les realiza una Colangiografía Transparietohepática y dilatación por estenosis de la vía biliar presentan una adecuada evolución clínica, analítica y de imagen, con una tasa de permeabilidad primaria del 62% a los 3,5 años.

Los valores analíticos de las enzimas Aspartatoamino transferasa, Alaninamino transferasa, Gamaglutamil transferasa, Lactato deshidrogenasa y Fosfatasa Alcalina presentan una disminución significativa posterior a la realización del intervencionismo biliar y representan un parámetro de utilidad en el seguimiento de estos pacientes.

La necesidad de realizar una reconstrucción quirúrgica de la anastomosis biliar por imposibilidad de realizar dilatación con balón, no constituye un factor de mal pronóstico en la evolución de la estenosis biliar en el trasplante hepático infantil.

4. La temprana edad y el bajo peso en el momento de realizar el trasplante hepático infantil representan un factor de riesgo para desarrollar estenosis biliar.

La estenosis biliares de aparición tardía son las más frecuentes en este estudio, con una prevalencia muy baja de estenosis de la arteria hepática. Lo que sugiere que existen factores aún no esclarecidos en la fisiopatología de esta entidad.

5. La morfología espiculada de las estenosis biliares es un dato que sugiere una mayor necesidad de dilataciones biliares.

6. No se han encontrado factores predictores en la aparición de oclusión completa de la anastomosis bilioentérica.

7. En la actualidad no está indicado el uso de Stents metálicos permanentes en la estenosis biliar del trasplante hepático infantil.

Son necesarios más estudios para establecer la efectividad y seguridad de los Stents biodegradables en la estenosis biliar del trasplante hepático infantil.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Busuttil RW, De Carlis LG, Mihaylov P V, Gridelli B, Fassati LR, Starzl TE. The first report of orthotopic liver transplantation in the Western world. *Am J Transplant.* 2012;12(6):1385–7.
2. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti V a, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968;168(3):392–415.
3. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology.* 1982;2(5):614–36.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. *Hepatology.* 4(1 Suppl):107S–110S.
5. Jara P, Hierro L. Trasplante hepático infantil. Resultados a largo plazo. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(5):398–410.
6. Payne MM. Charles Theodore Dotter. The father of intervention. *Texas Hear Inst J.* 2001;28(1):28–38.
7. Huard J D-XH. La ponction transhepatique des canaux biliares. *Bull Soc Med-Chir l'Indochine.* 1937;15:785–803.
8. Kaplan AA, Brodsky L, Rumball JM. Percutaneous transhepatic cholangiography. *Am J Dig Dis.* 1960 Dec;5(5):450–7.
9. Burhenne HJ. Non-operative retained biliary tract stone extraction. *Calif Med.* 1972 Dec;117(6):57.
10. Okuda K, Tanikawa K, Emura T, Kuratomi S, Jinnouchi S, Urabe K, et al. Nonsurgical, percutaneous transhepatic cholangiography-Diagnostic significance in medical problems of the liver. *Am J Dig Dis.* 1974 Jan;19(1):21–36.
11. Howard ER, Nunnerley HB. Percutaneous cholangiography in prolonged jaundice of childhood. *J R Soc Med.* 1979 Jul;72(7):495–502.

12. Zajko AB, Bron KM, Campbell WL, Behal R, Van Thiel DH, Starzl TE. Percutaneous transhepatic cholangiography and biliary drainage after liver transplantation: A five-year experience. *Gastrointest Radiol.* 1987;12(1):137–43.
13. Kamath BM, Olthoff KM. Liver Transplantation in Children: Update 2010. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(2):401–14.
14. Davenport M, Tizzard SA, Underhill J, Mieli-Vergani G, Portmann B, Hadžić N. The biliary atresia splenic malformation syndrome: A 28-year single-center retrospective study. *J Pediatr.* 2006;149(3):393–400.
15. Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res.* 2005 May;57(5 Pt 2):87R–94R.
16. Moreira RK, Cabral R, Cowles R a., Lobritto SJ. Biliary atresia: a multidisciplinary approach to diagnosis and management. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(7):746–60.
17. Kasai M. Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic porto-enterostomy and its modifications. *Prog Pediatr Surg.* 1974;6:5–52.
18. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Orthotopic liver transplantation for biliary atresia: the U.S. experience. *Liver Transpl.* 2005 Oct;11(10):1193–200.
19. Gallo A, Esquivel CO. Current options for management of biliary atresia. Vol. 17, *Pediatric Transplantation.* 2013. p. 95–8.
20. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2012 Mar;20(3):251–7.
21. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut.* 2001 Sep 1;49(3):431–5.

22. Kamath BM, Yin W, Miller H, Anand R, Rand EB, Alonso E, et al. Outcomes of liver transplantation for patients with alagille syndrome: The studies of pediatric liver transplantation experience. *Liver Transplant.* 2012 Aug;18(8):940–8.
23. Davit-spraul A, Gonzales E, Baussan C. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:1.
24. Al-Shurafa HA, Bassas AF, Broering DC, Rogiers XG, Wali SH, Burdelski MM. Management of Crigler-Najjar Syndrome type I. Vol. 22, *Saudi medical journal.* 2001. p. 486–9.
25. Mendizabal M, Reddy KR, Cassuto J, Olthoff KM, Faust TW, Makar GA, et al. Liver transplantation in patients with cystic fibrosis: analysis of United Network for Organ Sharing data. *Liver Transpl.* 2011 Mar;17(3):243–50.
26. Hughes MG, Khan KM, Gruessner AC, Sharp H, Hill M, Jie T, et al. Long-term outcome in 42 pediatric liver transplant patients with alpha 1-antitrypsin deficiency: A single-center experience. *Clin Transplant.* 2011;25(5):731–6.
27. Jain AB, Patil V, Sheikh B, Apostolakos M, Ryan C, Kashyap R, et al. Effect of liver transplant on pulmonary functions in adult patients with alpha 1 antitrypsin deficiency: 7 cases. *Exp Clin Transplant.* 2010 Mar;8(1):4–8.
28. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *J Parenter Enter Nutr.* 2014 Jan;38(1):70–85.
29. Mazariegos G V, Steffick DE, Horslen S, Farmer D, Fryer J, Grant D, et al. Intestine transplantation in the United States, 1999-2008: Special feature. Vol. 10, *American Journal of Transplantation.* 2010. p. 1020–34.

30. Strauss KA, Mazariegos G V, Sindhi R, Squires R, Finegold DN, Vockley G, et al. Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am J Transplant*. 2006 Mar;6(3):557–64.
31. Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World Journal of Hepatology*. 2015 Dec 18;7(29):2859–70.
32. Sutcliffe RP, Maguire DD, Muiesan P, Dhawan A, Mieli-Vergani G, O'Grady JG, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: long-term results and quality-of-life assessment. *Transplantation*. 2003 Apr 15;75(7):1003–6.
33. Asonuma K, Inomata Y, Kasahara M, Uemoto S, Egawa H, Fujita S, et al. Living related liver transplantation from heterozygote genetic carriers to children with Wilson's disease. *Pediatr Transplant*. 1999 Aug;3(3):201–5.
34. Arnon R, Annunziato R, Miloh T, Wasserstein M, Sogawa H, Wilson M, et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant*. 2011 Jun;15(4):400–5.
35. Herzog D, Martin S, Turpin S, Alvarez F. Normal glomerular filtration rate in long-term follow-up of children after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2006 Mar 15;81(5):672–7.
36. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Corrales JPG, Yoshizawa A, Sakamoto S, et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. *Am J Transpl*. 2005 Nov;5(11):2754–63.
37. Perito ER, Rhee S, Roberts JP, Rosenthal P. Pediatric liver transplantation for urea cycle disorders and organic acidemias: United network for organ sharing data for 2002-2012. *Liver Transplant*. 2014 Jan;20(1):89–99.

38. Wakiya T, Sanada Y, Mizuta K, Umehara M, Urahasi T, Egami S, et al. Living donor liver transplantation for ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Transplant*. 2011 Jun;15(4):390–5.
39. Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 May;27(5):1729–36.
40. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, Herges RM, Langman CB, Hoppe B, et al. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transpl*. 2010 Nov;10(11):2493–501.
41. Kasahara M, Horikawa R, Tagawa M, Uemoto S, Yokoyama S, Shibata Y, et al. Current role of liver transplantation for methylmalonic acidemia: a review of the literature. *Pediatr Transplant*. 2006 Dec;10(8):943–7.
42. Morioka D, Kasahara M, Horikawa R, Yokoyama S, Fukuda A, Nakagawa A. Efficacy of living donor liver transplantation for patients with methylmalonic acidemia. *Am J Transplant*. 2007 Dec;7(12):2782–7.
43. Barshes NR, Vanatta JM, Patel AJ, Carter BA, O’Mahony CA, Karpen SJ, et al. Evaluation and management of patients with propionic acidemia undergoing liver transplantation: A comprehensive review. Vol. 10, *Pediatric Transplantation*. 2006. p. 773–81.
44. Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, Malladi P, Whittington PF. Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):2061–8.
45. Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: A congenital alloimmune hepatitis. Vol. 27, *Seminars in Liver Disease*. 2007. p. 243–50.

46. Sheflin-Findling S, Annunziato RA, Chu J, Arvelakis A, Mahon D, Arnon R. Liver transplantation for neonatal hemochromatosis: Analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant*. 2015 Mar;19(2):164–9.
47. Schramm C, Bubenheim M, Adam R, Karam V, Buckels J, O’Grady JG, et al. Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis: A comparative analysis of the European liver transplant registry. *Liver Transplant*. 2010 Apr;16(4):461–9.
48. Roberts EA. Autoimmune hepatitis from the paediatric perspective. Vol. 31, *Liver International*. 2011. p. 1424–31.
49. Mieli-vergani ÑG, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang M-H, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Aug;49(2):158–64.
50. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 7;14(21):3360–7.
51. Gotthardt D, Riediger C, Weiss KH, Encke J, Schemmer P, Schmidt J, et al. Fulminant hepatic failure: Etiology and indications for liver transplantation. In: *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007. p. viii5-viii8.
52. Armstrong LA, Toro DH, Martinez-Souss J, Chinaea B, Conde-Sterling D. Anaplastic T-cell lymphoma presenting as fatal acute liver failure. Vol. 24, *Puerto Rico health sciences journal*. 2005. p. 343–6.
53. Kapuria D, Strasser K, Qasem A. Diffuse large B-cell lymphoma causing acute liver failure: a rare case of survival. *BMJ Case Rep*. 2015;2015.
54. Freeman HJ. Hepatobiliary and pancreatic disorders in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2006 Mar 14;12(10):1503–8.
55. Yoon HJ, Jeon TY, Yoo S-Y, Kim JH, Eo H, Lee S-K, et al. Hepatic tumours in children with biliary atresia: Single-centre experience in 13 cases and review of the literature.

56. Litten JB, Tomlinson GE. Liver tumors in children. *Oncologist*. 2008 Jul;13(7):812–20.
57. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Krush AJ, Booker S V, Tersmette AC, Mulder JW, et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr*. 1991 Nov;119(5):766–8.
58. Trobaugh-Lotrario AD, Venkatramani R, Feusner JH. Hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndrome: does it warrant different treatment? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Jul;36(5):369–73.
59. Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, de Ville de Goyet J, Gauthier F, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol*. 2007 Feb;37(2):123-32-50.
60. Pham TH, Iqbal CW, Grams JM, Zarroug AE, Wall JCH, Ishitani MB, et al. Outcomes of primary liver cancer in children: an appraisal of experience. *J Pediatr Surg*. 2007;42:834–9.
61. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, Brown J, Czauderna P, Maibach R, et al. Liver transplantation for hepatoblastoma: Results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr BLOOD CANCER*. 2004 Jan;42(1):74–83.
62. Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, Brown J, Shafford E, Aronson D, et al. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 15;20(12):2798–804.
63. Otte JB, Aronson D, Vraux H, de Ville de Goyet J, Reding R, Ninane J, et al. Preoperative chemotherapy, major liver resection, and transplantation for primary malignancies in children. *Transplant Proc*. 1996 Aug;28(4):2393–4.

64. Austin MT, Leys CM, Feurer ID, Lovvorn lii HN, O 'neill JA, Pinson CW, et al. Liver transplantation for childhood hepatic malignancy: a review of the United Network for Organ Sharing (UNOS) database.
65. Fevery J, Verslype C. An update on cholangiocarcinoma associated with primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 May;26(3):236–45.
66. Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and Risk Factors for Cholangiocarcinoma in Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2004 Mar;99(3):523–6.
67. Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van Steenberg W. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. Vol. 52, *Digestive Diseases and Sciences*. 2007. p. 3123–35.
68. Liu R, Cox K, Guthery SL, Book L, Witt B, Chadwick B, et al. Cholangiocarcinoma and high-grade dysplasia in young patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2014 Sep;59(9):2320–4.
69. Heron DE, Stein DE, Eschelmann DJ, Topham AK, Waterman FM, Rosato EL, et al. Cholangiocarcinoma: the impact of tumor location and treatment strategy on outcome. *Am J Clin Oncol*. 2003 Aug;26(4):422–8.
70. Ghouri YA, Mian I, Blechacz B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. Vol. 14, *Journal of carcinogenesis*. 2015. p. 1.
71. Cotton RT, Nguyen NTT, Guiteau JJ, Goss JA. Current techniques for pediatric liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014 Oct;19(5):468–73.
72. Kilic M, Seu P, Goss JA. Maintenance of the celiac trunk with the left-sided liver allograft for in situ split-liver transplantation. *Transplantation*. 2002 Apr 27;73(8):1252–7.

73. Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2017;21(2):289–301.
74. Strasberg SM, Phillips C. Use and dissemination of the brisbane 2000 nomenclature of liver anatomy and resections. *Ann Surg.* 2013;257(3):377–82.
75. Michels NA. Newer Anatomy of Liver-Variant Blood Supply and Collateral Circulation. *Am J Surg.* 1960;172(2):105–25.
76. Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H, Morrisey M, Farmer DG, Farmer DA, et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg.* 1997 Oct;226(4):408–18.
77. Pulitano C, Joseph D, Sandroussi C, Verran D, Strasser SI, Shackel NA, et al. Hepatic artery stenosis after liver transplantation: is endovascular treatment always necessary? *Liver Transpl.* 2015 Feb;21(2):162–8.
78. Miyagi S, Kawagishi N, Maida K, Nakanishi W, Hara Y, Nakanishi C, et al. Risk Factors for Portal Vein Stenosis in Living-Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46:689–91.
79. Yabuta M, Shibata T, Shibata T, Shinozuka K, Isoda H, Okamoto S, et al. Long-Term Outcome of Percutaneous Transhepatic Balloon Angioplasty for Portal Vein Stenosis after Pediatric Living Donor Liver Transplantation: A Single Institute's Experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25:1406–12.
80. Sommovilla J, Doyle MM, Vachharajani N, Saad N, Nadler M, Turmelle YP, et al. Hepatic venous outflow obstruction in pediatric liver transplantation: Technical considerations in prevention, diagnosis, and management. *Pediatr Transplant.* 2014 Aug;18(5):497–502.
81. Fan S-T, Lo C-M, Liu C-L, Tso W-K, Wong J. Biliary reconstruction and complications of right lobe live donor liver transplantation. *Ann Surg.* 2002;236(5):676–83.

82. Shin Hwang, Sung-Gyu Lee, Kyu-Bo Sung, Kwang-Min Park, Ki-Hun Kim, Chul-Soo Ahn, Young-Joo Lee, Sung-Koo Lee, Gyu-Sam Hwang, Deok-Bog Moon, Tae-Yong Ha, Dong-Sik Kim. Long-term incidence, risk factors, and management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Liver Transplant*. 2007;13(3):465–6.
83. Tanaka H, Fukuda A, Shigeta T, Kuroda T, Kimura T, Sakamoto S, et al. Biliary reconstruction in pediatric live donor liver transplantation: Duct-to-duct or Roux-en-Y hepaticojejunostomy. *J Pediatr Surg*. 2010;45(8):1668–75.
84. Salvalaggio PRO, Whittington PF, Alonso EM, Superina R a. Presence of multiple bile ducts in the liver graft increases the incidence of biliary complications in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11(2):161–6.
85. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: Old problems and new challenges. *Am J Transplant*. 2013;13(2):253–65.
86. Han JH, You YK, Na GH, Kim EY, Lee SH, Hong TH, et al. Outcomes of living donor liver transplantation using elderly donors. *Ann Surg Treat Res*. 2014;86(4):184–91.
87. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: Causes and consequences. *Liver Transplant*. 2006;
88. Feier FH, da Fonseca EA, Seda-Neto J, Chapchap P. Biliary complications after pediatric liver transplantation: Risk factors, diagnosis and management. *World J Hepatol*. 2015;7(18):2162–70.
89. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transpl*. 2003;3:885–90.

90. Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, van der Hilst CS, Slooff MJ, Haagsma EB PR. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transplant.* 2007;13(3):465–6.
91. Baccarani U, Adani GL, Isola M, Avellini C, Lorenzin D, Rossetto A, et al. Steatosis of the Graft Is a Risk Factor for Posttransplantation Biliary Complications. *Transplant Proc.* 2009;41(4):1313–5.
92. op den Dries S, Buis CI, Adelmeijer J, Van der Jagt EJ, Haagsma EB, Lisman T, et al. The combination of primary sclerosing cholangitis and CCR5-??32 in recipients is strongly associated with the development of nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Int.* 2011;31(8):1102–9.
93. Conzen KD, Lowell JA, Chapman WC, Darcy M, Duncan JR, Nadler M, et al. Management of excluded bile ducts in paediatric orthotopic liver transplant recipients of technical variant allografts.
94. Shaheen MF, Alabdulkarim MS, Hamshow MM, Abdullah KO, O'Hali WA. Outcome of duct-to-duct vs. Roux-en-Y hepaticojejunostomy biliary anastomoses in below 15-kg pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2014;831–8.
95. Kling K, Lau H, Colombani P. Biliary complications of living related pediatric liver transplant patients. *Pediatr Transpl.* 2004;8(2):178–84.
96. Lorenz JM, Leef JA, Rosenblum JD. Balloon Dilatation of Biliary – Enteric Strictures in Children. *AJR.* 2005;184(January):151–5.
97. Sunku B, Salvalaggio PRO, Donaldson JS, Rigsby CK, Neighbors K, Superina RA, et al. Outcomes and risk factors for failure of radiologic treatment of biliary strictures in pediatric liver transplantation recipients. *Liver Transplant.* 2006 May;12(5):821–6.

98. Emanuela Giampalma, Matteo Renzulli, Cristina Mosconi, Giorgio Ercolani, Antonio Daniele Pinna RG. Outcome of post-liver transplant ischemic and nonischemic biliary stenoses treated with percutaneous interventions. the Bologna experience. *Liver Transplant*. 2012;18(2):177–87.
99. Belenky A, Mor E, Bartal G, Atar E, Shapiro R, Bar N, et al. Transhepatic balloon dilatation of early biliary strictures in pediatric liver transplantation: Successful initial and mid-term outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2004;27(5):491–4.
100. Siriwardana HPP, Siriwardena AK. Systematic appraisal of the role of metallic endobiliary stents in the treatment of benign bile duct stricture. *Ann Surg*. 2005;242(1):10–9.
101. Moreira AM, Carnevale FC, Tannuri U, Suzuki L, Gibelli N, Maksoud JG, et al. Long-term results of percutaneous bilioenteric anastomotic stricture treatment in liver-transplanted children. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(1):90–6.
102. Imamine R, Shibata T, Yabuta M, Shinozuka K, Kataoka M, Isoda H, et al. Long-term outcome of percutaneous biliary interventions for biliary anastomotic stricture in pediatric patients after living donor liver transplantation with Roux-en-Y hepaticojejunostomy. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(12):1852–9.
103. Brumbaugh D, Mack C, Schweinfurth JM. Conjugated hyperbilirubinemia in children. *Pediatr Rev*. 2012;33(7):291–302.
104. Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(3):263–7.
105. Nacif LS, Bernardo WM, Bernardo L, Andraus W, Torres L, Chaib E, et al. Endoscopic treatment of post-liver transplantation anastomotic biliary stricture: systematic review and meta-analysis. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(3):240–9.

106. Cescon M, Spada M, Colledan M, Andorno E, Valente U, Rossi G, et al. Split-liver transplantation with pediatric donors: a multicenter experience. *Transplantation*. 2005;79(9):1148–53.
107. Rela M, Vougas V, Muiesan P, Vilca-Melendez H, Smyrniotis V, Gibbs P, et al. Split liver transplantation: King's College Hospital experience. *Ann Surg*. 1998;227(2):282–8.
108. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, Hisatake GM, McDiarmid S V, Busuttil RW. One hundred in situ split-liver transplantations: a single-center experience. *Ann Surg*. 2003;238(4):496-505-507.
109. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2010;23(1):14–22.
110. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Buckel EG, Steers JL, et al. Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology*. 1993;17(4):605–9.
111. Sundaram V, Jones DT, Shah NH, De Vera ME, Fontes P, Marsh JW, et al. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era. *Liver Transplant*. 2011;17(4):428–35.
112. Li S, Stratta RJ, Langnas AN, Wood RP, Marujo W, Shaw BW. Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg*. 1992;164(5):536–40.



INDICE DE ILUSTRACIONES:

<i>Figura 1. Trasplante hepático entero de donante cadáver.</i>	<i>40</i>
<i>Figura 2. Lóbulo hepático izquierdo proveniente de una técnica de Split.</i>	<i>42</i>
<i>Figura 3. Sector lateral del lóbulo hepático izquierdo de donante vivo.</i>	<i>45</i>
<i>Figura 4. Esquema de la anatomía hepática segmentaria.</i>	<i>47</i>
<i>Figura 5. Representacion de las variantes anatómicas de la vascularización arterial hepática según Michels.</i>	<i>48</i>
<i>Figura 6. Representación de las variantes anatómicas de la vascularización portal hepática.</i>	<i>50</i>
<i>Figura 7. Representación de la anatomía biliar normal.</i>	<i>51</i>
<i>Figura 8. Representación de las variantes anatómicas de la vía biliar.</i>	<i>52</i>
<i>Figura 9. Algoritmo propuesto para el diagnóstico y tratamiento de las estenosis biliares en el trasplante hepático infantil.</i>	<i>70</i>
<i>Figura 10. Abordaje biliar izquierdo.</i>	<i>84</i>
<i>Figura 11. Paso de la microguía al interior de la vía biliar.</i>	<i>85</i>
<i>Figura 12. Introducción del sistema coaxial accustick.</i>	<i>86</i>
<i>Figura 13. Paso a travez de la estenosis.</i>	<i>87</i>
<i>Figura 14. Balón convencional inflado en la anastomosis.</i>	<i>88</i>
<i>Figura 15. Colangiografía de control posterior a la dilatación.</i>	<i>89</i>
<i>Figura 16. Catéter de drenaje biliar interno-externo.</i>	<i>90</i>
<i>Figura 17. Embolización del tracto hepático con coil.</i>	<i>92</i>
<i>Figura 18. Dilatación con balón cortante de 6 mm en estenosis resistente a dilatación convencional.</i>	<i>93</i>
<i>Figura 19. Drenaje biliar externo.</i>	<i>100</i>
<i>Figura 20. Dispersión de edad a la que se realizó el trasplante hepático en el grupo de estudio.</i>	<i>98</i>
<i>Figura 21. Dispersión de edad a la que se realizó el trasplante hepático en el grupo control.</i>	<i>99</i>
<i>Figura 22. Causa del trasplante hepático en el grupo de estudio.</i>	<i>104</i>
<i>Figura 23. Causa del trasplante hepático en grupo control.</i>	<i>105</i>

<i>Figura 24. Comparación de la causa del trasplante entre el grupo estudio y grupo control, se observa una mayor proporción de causas congénitas en el grupo de estudio.</i>	<i>105</i>
<i>Figura 25. Edad a la que se realizó la primera CTPH.....</i>	<i>107</i>
<i>Figura 26. Tiempo transcurrido desde la realización del TH hasta la CTPH.....</i>	<i>108</i>
<i>Figura 27. Número de colangiografías transparietohepáticas con drenaje biliar realizadas</i>	<i>109</i>
<i>Figura 28. Número de dilataciones biliares realizadas.....</i>	<i>112</i>
<i>Figura 29. Situación clínica actual.....</i>	<i>114</i>
<i>Figura 30. Evolución comparativa por grupos de la media de AST.....</i>	<i>124</i>
<i>Figura 31. Evolución comparativa por grupos de la ALT.....</i>	<i>125</i>
<i>Figura 32. Evolución comparativa por grupos de la LDH.....</i>	<i>126</i>
<i>Figura 33. Evolución comparativa por grupos de la FA.....</i>	<i>127</i>
<i>Figura 34. Evolución comparativa por grupos de la GGT.....</i>	<i>128</i>
<i>Figura 35. Evolución comparativa por grupos de la Bilirrubina.....</i>	<i>129</i>
<i>Figura 36. Localización de la estenosis biliar.....</i>	<i>139</i>
<i>Figura 37. Estenosis biliar con morfología focal.....</i>	<i>140</i>
<i>Figura 38. Estenosis biliar con morfología espiculada.....</i>	<i>141</i>
<i>Figura 39. Comparación de la situación actual según los procedimientos realizados.....</i>	<i>157</i>
<i>Figura 40. Comparación del porcentaje de disminución de las cifras analíticas según los procedimientos realizados.....</i>	<i>158</i>

INDICE DE TABLAS:

<i>Tabla 1. Distribución por género de los grupos de estudio y control.</i>	97
<i>Tabla 2. Comparación de edad a la que se realizó el trasplante hepático.</i>	99
<i>Tabla 3. Comparación de peso del receptor.</i>	100
<i>Tabla 4. Comparación de grupo sanguíneo.</i>	101
<i>Tabla 5. Comparación del factor Rh.</i>	102
<i>Tabla 6. Comparación de la clasificación según la UNOS.</i>	103
<i>Tabla 7. Supervivencia estimada.</i>	109
<i>Tabla 8. Permeabilidad primaria de la CTPH y dilatación con balón.</i>	110
<i>Tabla 9. Evolución de las cifras de AST.</i>	115
<i>Tabla 10. Evolución analítica de la ALT.</i>	116
<i>Tabla 11. Evolución de la LDH.</i>	117
<i>Tabla 12. Evolución de las cifras de FA.</i>	118
<i>Tabla 13. Evolución analítica de la GGT.</i>	119
<i>Tabla 14. Evolución de la Bilirrubina sérica.</i>	120
<i>Tabla 15. Evolución del diámetro de la vía biliar.</i>	121
<i>Tabla 16. Situación clínica actual según el grupo de tratamiento.</i>	123
<i>Tabla 17. Evolución comparativa por grupos de la AST.</i>	123
<i>Tabla 18. Evolución comparativa por grupos de la ALT.</i>	124
<i>Tabla 19. Evolución comparativa por grupos de la LDH.</i>	125
<i>Tabla 20. Evolución comparativa por grupos de la FA.</i>	126
<i>Tabla 21. Evolución comparativa por grupos de la GGT.</i>	127
<i>Tabla 22. Evolución comparativa por grupos de la Bilirrubina.</i>	128
<i>Tabla 23. Comparación del tiempo de isquemia en casos y controles.</i>	130
<i>Tabla 24. Comparación del tiempo de fase anhepática en casos y controles.</i>	130
<i>Tabla 25. Comparación del tiempo quirúrgico total en casos y controles.</i>	131
<i>Tabla 26. Comparación del tipo de donante en casos y controles.</i>	132

<i>Tabla 27. Comparación del tipo de trasplante entre casos y controles.</i>	133
<i>Tabla 28. Comparación de género del donante entre casos y controles.</i>	134
<i>Tabla 29. Comparación de la edad del donante en casos y controles.</i>	135
<i>Tabla 30. Presentación de rechazo agudo.</i>	135
<i>Tabla 31. Comparación de la compatibilidad ABO.</i>	136
<i>Tabla 32. Comparación del pico enzimático postquirúrgico de AST en casos y controles.</i>	137
<i>Tabla 33. Comparación del pico enzimático postquirúrgico de ALT en casos y controles.</i>	137
<i>Tabla 34. Comparación de tiempos quirúrgicos y número de intervenciones biliares entre donantes vivos y TH tipo Split.</i>	138
<i>Tabla 35. Comparación de los tiempos quirúrgicos según el tipo de estenosis.</i>	140
<i>Tabla 36. Comparación del pico enzimático AST según la morfología de la estenosis.</i>	141
<i>Tabla 37. Comparación del pico enzimático ALT según la morfología de la estenosis.</i>	142
<i>Tabla 38. Número de CTPH realizadas según la morfología de la estenosis.</i>	142
<i>Tabla 39. Comparación del número de dilataciones realizadas según la morfología de la estenosis biliar.</i>	143

ABREVIATURAS:

AAT: Alfa-1-antitripsina.

ALT: Alanina aminotrasferasa

AGXP: alanina-glioxalato aminotrasferasa peroxisomal

AMM: Acidemia metilmalónica.

AP: Acidemia propiónica

AST: Aspartato aminotrasferasa

AVB: Atresia de la vía biliar extrahepática.

BCKDC: Complejo deshidrogenasa de alfa-cetoácidos de cadena ramificada.

BSEP: Bomba proteica de exportación para la bilis.

CANP: Colestasis asociada a nutrición parenteral prolongada.

CBE: Conducto biliar excluido.

CIFP: Colestasis intrahepática familiar progresiva.

CMV: Citomegalovirus

CN: Síndrome de Crigler-Najjar.

CCA: Colangiocarcinoma

CEP: colangitis esclerosante primaria

CPRE: Colangiopancreatografía retrograda endoscópica.

CTPH: Colangiografía percutánea transparietohepática.

DAAT: Déficit de alfa-1-antitripsina.

DP: Disfunción primaria.

EAAH: Estenosis anastomótica de la arteria hepática.

EB: Estenosis biliar.

EBA: Estenosis biliar anastomótica.

EBnA: Estenosis biliar no anastomótica.

EHT: Enfermedad hepática terminal.

EOJA: Enfermedad de orina de jarabe de arce.

EW: Enfermedad de Wilson.

FA: Fosfatasa Alcalina.

FAH: Fumarilacetoacetato hidrolasa.

FCS: fosfatocarbamil sintetasa.

Fe: Hierro.

FHF: Fallo hepático fulminante.

FI: Fallo intestinal.

FQ: Fibrosis Quística.

GGT: Gamma glutamiltransferasa.

HB: Hepatoblastoma

HCC: Hepatocarcinoma.

HAI: Hepatitis Autoinmune.

HH: Hemocromatosis hereditaria.

HN: Hemocromatosis neonatal.

HAFI: hepatopatía asociada a fallo intestinal.

HP1: Hiperoxaluria Primaria Tipo 1

LDH: Lactato deshidrogenasa.

NTBC: 2-nitro-4-trifluorometilbenzoil-1-3-cycloexenediona.

NP: nutrición parenteral

OBC: Obstrucción biliar completa.

OTC: Ornitin transcarbamilasa.

PIS: Patología intra stent

SA: Síndrome de Alagille.

TT1: Tirosinemia tipo 1.

TH: Trasplante hepático.

TCU: Trastornos del ciclo de la urea.

UGT1A1: Bilirrubin-glucuronosiltransferasa uridin difosfato.

UNOS: United Network for Organ Sharing.

VCI: Vena cava inferior.

ANEXO 1

 <p>Hospital Universitario La Paz Comunidad de Madrid</p> <p>Paseo de la Castellana, 261 28046 MADRID ☎ 91 727 70 00</p>	<p align="center">ETIQUETA (EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)</p> <p>NOMBRE:</p> <p>PROCEDENCIA(CAMA) : NHC :</p> <p>FECHA :/...../..... GÉNERO :</p>
<p align="center">CONSENTIMIENTO INFORMADO IDENTIFICACIÓN: G-RAD-011</p>	<p align="center">SERVICIO DE RADIODIAGNOSTICO</p>
<p align="center">DRENAJE BILIAR</p>	
<p align="center">¿QUÉ LE VAMOS A HACER?</p>	
<p>1. Descripción del procedimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • En qué consiste: en permitir el paso de la bilis hacia el intestino o hacia el exterior. • Cómo se realiza: con anestesia local, se realiza una punción con una aguja fina en la pared lateral del abdomen, que permite inyectar un líquido (medio de contraste) para ver los conductos de la bilis en las radiografías. A continuación y según sea la lesión se colocará un drenaje para la bilis. • Cuánto dura: aproximadamente unos 60 minutos. <p>2. Qué objetivos persigue: eliminar la coloración amarillenta y mejorar el estado general del paciente, aliviándole especialmente el picor.</p>	
<p align="center">¿QUÉ RIESGOS TIENE?</p>	
<p>1. Riesgos generales:</p> <p>Riesgos del medio de contraste: Reacciones alérgicas, que pueden ser: -Leves como náuseas, picores o lesiones en la piel . -Raramente graves como alteraciones de los riñones. -Excepcionalmente la muerte (1 de cada 100.000 pacientes).</p> <p>Riesgos de la técnica: -Obstrucción del catéter, que puede hacer necesario el recambio del mismo. -Salida accidental del catéter, que obligaría a reintervenirle. -Hemorragia en los conductos biliares (hemobilia). Normalmente cede sola en las primeras 24 horas, pero en casos excepcionales puede requerir una intervención urgente. -Infección de los conductos (colangitis) o generalizada (sepsis). Para evitar esta complicación se le administrarán los antibióticos necesarios. -Salida de la bilis a la cavidad abdominal, produciéndole dolor. Normalmente es transitoria, aunque excepcionalmente puede ser necesario intervenirle quirúrgicamente. -La muerte puede ocurrir en una o dos de cada 100 intervenciones realizadas.</p> <p>2. Riesgos personalizados: Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones.....</p> <p>3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo: Mejoría del estado general del paciente, desapareciendo la coloración amarillenta y aliviándose los picores.</p>	
<p align="center">¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?</p>	
<p>El drenaje mediante intervención quirúrgica o realizar un drenaje por vía endoscópica,(a través de un tubo que se introduce por la boca).</p>	
<p align="center">¿NOS AUTORIZA?</p>	
<p>Por este documento solicitamos la autorización para realizarle el procedimiento y/o prueba al paciente, y usar imágenes e información de la Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. El anonimato será respetado.</p>	

07.00

ANEXO 2



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D^a Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador Joan Ricardo Novo Torres del Servicio de Radiología del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado **"TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DE LAS ESTENOSIS BILIARES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO INFANTIL"**, versión 2.0 de 6 marzo 2017, código HUT.P. PI-2545

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento de confidencialidad y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador Joan Ricardo Novo Torres del Servicio de Radiología del Hospital Universitario "La Paz" como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 15 de marzo de 2017


Firmado:
D^a Almudena Castro Conde



ANEXO 3



Comisión de Investigación IdiPAZ

Informe Proyecto de Investigación

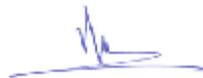
Madrid, 7 de octubre de 2016

La Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz - IdiPAZ ha examinado el proyecto de investigación titulado:

“Tratamiento percutáneo de las estenosis biliares en el trasplante hepático infantil”

Investigador Principal: Joan Ricardo Novo Torres. Servicio de Radiodiagnóstico.

El Proyecto de Investigación cumple los requisitos metodológicos necesarios y es viable en todos sus términos, por todo ello la Comisión de Investigación lo ha considerado adecuado y ha decidido su aprobación para ser presentado en el CEIC.



Fdo.: Francisco Arnalich Fernández
Presidente Comisión de Investigación IdiPAZ



Fdo.: David Hardisson Hernaez
Secretario Comisión de Investigación IdiPAZ