

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**



**ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES EN EL  
POSTOPERATORIO INMEDIATO DEL TRASPLANTE  
HEPÁTICO EN 239 NIÑOS**

**Tesis doctoral  
André Pontes de Sousa**

**Madrid, 2012**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**



**ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES EN EL  
POSTOPERATORIO INMEDIATO DEL TRASPLANTE  
HEPÁTICO EN 239 NIÑOS**

**Tesis doctoral**

**André Pontes de Sousa**

**Director: Prof. Dr. Francisco Javier Ruza Tarrío.**

**Madrid, 2012**

**A mi familia y amigos**

## **AGRADECIMIENTOS**

La elaboración de una Tesis Doctoral supone un reto desde el punto de vista intelectual, pero también un trabajo físico, sobre todo cuando debe combinarse con el trabajo asistencial o con las horas dedicadas a la familia o a los amigos.

Así pues, mantener la atención y, sobre todo, la continuidad en el esfuerzo, resulta difícil sin un profesor que sepa, no sólo aconsejar, orientar, sugerir.....sino también estimular, animar y sobretodo en mi caso, corregir mis fallos en español. Por tolo ello quiero expresar mi mayor agradecimiento al profesor Dr. Francisco Javier Ruza Tarrío, por haber sabido adoptar, en todo momento, ese papel indispensable para que el trabajo pudiera llegar a este punto.

Quiero también agradecer este trabajo, al Dr. Miguel Ángel Delgado Domínguez por establecer las bases de este trabajo y su colaboración durante todo mi estudio.

A Jesús Diez Sebastián, de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario La Paz, por su ayuda en el procesamiento estadístico de los datos.

A mis compañeros del Servicio de Pediatría del Hospital La Zarzuela por ayudarme en la corrección lingüística de mi tesis y por su apoyo moral.

Y de forma especial, a toda mi familia y amigos, a quienes me permito dedicar esta Tesis doctoral, pues ellos constituyen el sustrato imprescindible en el que se sustentan las raíces de todo cuando he podido realizar, tanto en lo profesional, tanto en lo personal.

## ABREVIATURAS EMPLEADAS EN ESTA TESIS DOCTORAL

AVBEH	Atresia de vías biliares extra-hepática
AT	Antitripsina
AZA	Azatioprina
CID	Coagulación intravascular diseminada
CIP	Cuidados intensivos pediátricos
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
CsA	Ciclosporina A
DS	Desviación Estándar
EAP	Edema agudo del pulmón
ECG	Electrocardiograma
HFVVC	Hemofiltración venovenosa continua
IgM+	Inmunoglobulina M
INR	Ratio Internacional Normalizada
K	Potasio
MARS	Molecular Adsorbent Recirculating System
MDR <sub>3</sub>	Gen que codifica la colestasis intrahepática familiar progresiva
mEq/L	Miliequivalentes por litro
MMF	Micofenolato Mofetilo
NTBC	3 ciclohexanodina
Na	Sodio
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
VM	Ventilación Mecánica
VSH	Vena suprahepática
Y de Roux Previa	Y de Roux Nueva al trasplante hepático
Y de Roux Nueva	Y de Roux Previa al trasplante hepático

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>I. HISTORIA</b> .....	4
<b>II. ENFERMEDADES QUE PUEDEN PRECISAR TRASPLANTE HEPÁTICO</b> ....	6
<b>A. Colestasis</b> .....	6
1. Atresia biliar extrahepática.....	6
• Tipo de atresia biliar.....	7
• Cuadro clínico.....	7
• Diagnóstico .....	8
• Tratamiento.....	8
2. Colestasis intrahepática – Síndrome de Alagille.....	10
• Cuadro clínico.....	11
• Diagnóstico.....	11
• Tratamiento.....	12
3. Colestasis intrahepática familiar progresiva.....	12
• Cuadro clínico.....	13
• Diagnóstico.....	13
• Tratamiento.....	13
<b>B. Enfermedades metabólicas</b> .....	14
1. Enfermedades con déficit y lesión principal a nivel hepático.....	14
• Déficit de alfa - 1 antitripsina.....	14
2. Enfermedades con déficit y lesión hepática y extrahepática.....	15
• Fibrosis quística.....	15
3. Enfermedades con déficit hepático y lesión en otros órganos.....	16
<b>C. Hepatitis</b> .....	16
1. Hepatitis neonatal infecciosa.....	16
2. Hepatitis autoinmune.....	17
3. Hepatitis fulminante.....	18
<b>D. Colangitis esclerosante primaria</b> .....	19
<b>E. Tumores hepáticos</b> .....	20
1. Hepatoplastoma .....	20

2. Hepatocarcinoma .....	21
3. Hemangioendotelioma hepático infantil.....	22
<b>III. CUANDO INDICAR UN TRASPLANTE.....</b>	<b>22</b>
<b>IV. TÉCNICA QUIRÚRGICA.....</b>	<b>25</b>
<b>A. Técnica quirúrgica estándar.....</b>	<b>25</b>
1. Fase de hepatectomía.....	25
2. Fase anhepática.....	25
3. Fase de reperfusión.....	26
<b>B. Variantes técnicas.....</b>	<b>28</b>
1. Trasplante reducido o segmentario.....	28
2. Trasplante de donante Vivo.....	29
• Elección del tipo de injerto de donante vivo .....	29
3. Bipartición hepática o "Split" .....	30
<b>C. Características de la cirugía.....</b>	<b>31</b>
1. Técnica de Pick-Back.....	31
2. Malla de Goretex®.....	31
<b>D. Particularidades del trasplante hepático pediátrico.....</b>	<b>32</b>
<b>E. Retrasplante.....</b>	<b>33</b>
<b>V. COMPLICACIONES EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO.....</b>	<b>34</b>
<b>A. Complicaciones hemodinámicas.....</b>	<b>35</b>
1. Hipertensión arterial.....	35
2. Hipotensión arterial.....	35
3. Arritmias.....	36
<b>B. Complicaciones respiratorias.....</b>	<b>36</b>
<b>C. Complicaciones renales.....</b>	<b>38</b>
<b>D. Complicaciones metabólicas.....</b>	<b>39</b>
1. Alcalosis metabólica.....	40
2. Hipernatremia.....	40
3. Hipopotasemia.....	40
4. Hiperglucemia.....	41
5. Otras alteraciones metabólicas.....	41
<b>E. Complicaciones neurológicas.....</b>	<b>42</b>
<b>F. Complicaciones digestivas.....</b>	<b>43</b>

<b>G. Complicaciones infecciosas</b> .....	43
<b>H. Complicaciones médicas del injerto hepático</b> .....	45
1. Disfunción primaria del injerto.....	45
2. Síndrome colestático inespecífico.....	45
3. Rechazo.....	46
• Rechazo hiperagudo o humoral.....	46
• Rechazo agudo o celular.....	46
• Rechazo crónico, vascular o ductopénico.....	48
<b>I. Complicaciones quirúrgicas del injerto hepático</b> .....	48
1. Trombosis de la arteria hepática.....	49
2. Trombosis de la vena porta.....	50
3. Trombosis o estenosis de la vena cava.....	50
4. Complicaciones biliares.....	51
<b>J. Hemorragia postoperatoria</b> .....	53
<b>K. Otras complicaciones</b> .....	53
1. Hematoma o biliosa.....	53
2. Perforación intestinal.....	53
<b>VI. SEDACIÓN Y ANALGESIA</b> .....	54
<b>VII. TRATAMIENTO POSTOPERATORIO</b> .....	54
<b>A. Inmunosupresión</b> .....	54
1. Corticoides.....	55
2. Inhibidores de la calcineurina.....	56
• Ciclosporina A.....	56
• Tacrolimus.....	57
• Efectos adversos de los inhibidores de la Calcineurina.....	58
3. Azatioprina.....	59
4. Otros Inmunosupresores.....	59
• Anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados antireceptores de IL-2.....	59
• Micofenolato Mofetilo.....	59
5. Modelos de inmunosupresión postrasplante.....	60
<b>B. Tratamiento antibiótico</b> .....	60



C. Otros tratamientos.....	60
<b>VII. TÉCNICAS AUXILIARES.....</b>	<b>62</b>
A. El sistema MARS®.....	62
B. Otras técnicas de depuración.....	63
<b>HIPÓTESIS DEL TRABAJO.....</b>	<b>65</b>
<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>69</b>
<b>PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>73</b>
I. DISEÑO.....	75
II. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	75
A. Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos.....	75
B. Cirugía de trasplante del HILP.....	77
C. Pacientes.....	77
III. VARIABLES ESTUDIADAS.....	78
IV. MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	79
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>81</b>
I. CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	83
A. Tiempos quirúrgicos.....	87
II. INCIDENCIAS Y TIPOS DE TRASPLANTES Y RETRASPLANTES.....	88
III. EVOLUCIÓN DE LOS 1ª TRASPLANTES.....	92
A. Otros factores.....	94
B. Complicaciones del postoperatorio.....	94
1. Complicaciones quirúrgicas.....	94
2. Complicaciones médicas.....	96
3. Complicaciones infecciosas.....	102
4. Complicaciones del injerto.....	104
IV. RESULTADOS DEL PRIMER TRASPLANTE EN COMPARACIÓN CON LOS RETRASPLANTES.....	104
A. Complicaciones quirúrgicas.....	105

<b>B. Complicaciones médicas</b> .....	106
<b>C. Complicaciones infecciosas</b> .....	109
<b>D. Complicaciones del injerto</b> .....	110
<b>V. TRASPLANTE DE DONANTE VIVO Y DONANTE CADÁVER.</b>	
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y COMPLICACIONES</b> .....	111
<b>A. Peso</b> .....	111
<b>B. Enfermedad de base</b> .....	112
<b>C. Característica de la cirugía</b> .....	112
<b>D. Complicaciones médicas</b> .....	114
<b>E. Complicaciones infecciosas</b> .....	115
<b>F. Complicaciones del injerto</b> .....	116
<b>VI. TRASPLANTE DE HÍGADO TOTAL, SEGMENTARIO Y REDUCIDO.</b>	
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y COMPLICACIONES</b> .....	118
<b>A. Peso</b> .....	118
<b>B. Enfermedad de base</b> .....	119
<b>C. Característica de la cirugía</b> .....	119
<b>D. Complicaciones quirúrgicas</b> .....	121
<b>E. Complicaciones infecciosas</b> .....	121
<b>F. Complicaciones del injerto</b> .....	123
<b>VII. EVOLUCIÓN QUIRÚRGICA</b> .....	124
<b>A. Tiempos quirúrgicos en relación a las complicaciones del injerto, quirúrgicas, médicas e infecciosas</b> .....	124
<b>B. Goretex®</b> .....	125
1. Peso.....	125
2. Enfermedad de base.....	126
3. Indicación del trasplante.....	126
4. Complicaciones quirúrgicas.....	126
5. Complicaciones respiratorias.....	128
6. Complicaciones infecciosas y del injerto.....	128
<b>C. Pick - Back</b> .....	129
1. Peso.....	129
2. Complicaciones quirúrgicas.....	129
3. Complicaciones del injerto.....	130

<b>D. Y de Roux</b> .....	131
1. Indicación de trasplante.....	131
2. Características y complicaciones quirúrgicas.....	132
3. Complicaciones quirúrgicas y respiratorias.....	133
<b>E. Complicaciones biliares</b> .....	134
1. Peso.....	134
2. Enfermedad de base.....	134
3. Complicaciones quirúrgicas.....	135
4. Complicaciones infecciosas.....	136
<b>F. Rechazo del injerto</b> .....	138
1. Indicación del trasplante.....	138
2. Complicaciones quirúrgicas.....	138
<b>G. Patologías vasculares</b> .....	140
1. Peso.....	140
<b>H. Resultados infecciosos</b> .....	140
1. Características de la cirugía.....	140
2. Complicaciones quirúrgicas.....	142
<b>VIII. FALLECIMIENTOS EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO</b> .....	144
<b>DISCUSIÓN</b> .....	145
<b>I. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES</b> .....	149
<b>A. Sobre los datos generales</b> .....	149
<b>B. Sobre la enfermedad de base e indicaciones de trasplantes</b> .....	151
<b>C. Sobre la cirugía</b> .....	152
<b>II. INCIDENCIAS Y TIPOS DE TRASPLANTES Y RETRASPLANTES</b> .....	154
<b>III. EVOLUCIÓN DE LOS 1<sup>a</sup> TRASPLANTES</b> .....	156
<b>A. Sobre el fallo hepático</b> .....	156
<b>B. Sobre las Complicaciones del postoperatorio</b> .....	159
1. Complicaciones quirúrgicas.....	159
2. Complicaciones médicas .....	160
<b>IV. RESULTADOS DEL PRIMER TRASPLANTE EN COMPARACIÓN CON LOS RETRASPLANTES</b> .....	165

<b>V. TRASPLANTE DE DONANTE VIVO Y DONANTE CADÁVER. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y COMPLICACIONES.....</b>	<b>167</b>
<b>VI. ASPECTOS QUIRÚRGICOS.....</b>	<b>171</b>
<b>VII. RESULTADOS INFECCIOSOS Y FALLECIMIENTO.....</b>	<b>175</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>177</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>183</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>191</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>213</b>

## **INTRODUCCIÓN**



## INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para muchos niños con enfermedad hepática terminal, que eran desahuciados hace tan solo 20 años. A principios de los años 80, el trasplante hepático pediátrico aun era una terapia experimental, que se realizaba únicamente en unos pocos centros del mundo, obteniéndose unos resultados, en términos de supervivencia, del 30%. Desde entonces, la mejoría de la técnica quirúrgica y los avances en el manejo anestésico y postoperatorio de los pacientes pediátricos han hecho posible que, en la actualidad el trasplante hepático en la población infantil este completamente establecido en gran número de hospitales del mundo, con pronóstico de vida excelente y una calidad de vida cercana a la normal (Leal et al <sup>1</sup>).

El paciente pediátrico candidato a un trasplante de hígado padece en la mayoría de los casos una grave alteración hepática de expresividad variable, que puede condicionar alteraciones en diferentes órganos. Además es habitual que su estado nutricional este alterado en mayor o menor grado (Delgado et al <sup>2</sup>).

La asistencia postoperatoria a los niños sometidos a un trasplante hepático, por tratarse de pacientes inmunosuprimidos con alto riesgo de infección, debe realizarse siempre en ambiente de aislamiento dentro de una unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCIP), atendido por personal especializado en el cuidado de estos enfermos, manteniendo el ambiente de aislamiento ya referido y con el uso de rigurosas medidas de asepsia ( lavado de manos, utilización de mascarillas, etc), que de manera estricta deben cumplirse durante toda esta primera etapa del postoperatorio inmediato (Delgado et al <sup>3</sup>, Leal et al <sup>4</sup>).

Las complicaciones que determinan los resultados después del trasplante hepático ocurren más frecuentemente en el postoperatorio inmediato, en la unidad de cuidados intensivos. Se ha descrito que, hasta un 70% de todas las muertes ocurren en la primera semana después del trasplante. El manejo de los cuidados intensivos y la monitorización de las potenciales complicaciones juegan un papel clave en la evolución y en los resultados de los trasplantes (Ruza et al <sup>5</sup>).

## I. HISTORIA

El trasplante hepático es en la actualidad un método de tratamiento usado en todo el mundo. La primera vez que se intentó hacer un trasplante hepático fue en 1963. El cirujano principal fue el Dr. Thomas Starzl en la Universidad de Colorado, en Denver. El candidato era un niño de 3 años con el diagnóstico de atresia de vías biliares, que se encontraba en un estadio final de la enfermedad en situación de fallo hepático. En sus memorias el Dr. Starzl recordaba: "la cirugía de Bennie fue en marzo de 1963, sin embargo ninguno de nosotros estábamos preparados para la enorme tarea. Fueron necesarias varias horas para la cirugía. Sin embargo, las cosas no salieron bien: Bennie empezó a sangrar y no coagulaba. Nosotros intentamos desesperadamente parar la hemorragia pero el paciente no sobrevivió a la cirugía". Después de este primer intento fueron realizados tres trasplantes más en Denver. Todos los pacientes murieron durante la cirugía o poco tiempo tras ella. Por este motivo el Dr. Starzl paró el programa de trasplante y retornó a su laboratorio para realizar una reevaluación de su procedimiento de cirugía.

En 1967 el programa de trasplante hepático de Denver fue reiniciado. Entre 1967 y 1980, 86 niños recibieron un nuevo hígado en el programa de trasplante hepático de la Universidad del Colorado. Inicialmente la tasa de supervivencia en el primer año era de 30% (Bismuth et al <sup>6</sup>). El mayor problema era la alta incidencia de rechazo agudo y crónico por la limitación de la medicación inmunosupresora de la época. En 1976 esta situación cambió con el descubrimiento de la actividad inmunosupresora de la ciclosporina A por Borel et al <sup>7</sup>.

La introducción de la ciclosporina A para la actividad clínica en 1981 por Sir Calne et al <sup>8</sup>, aumentó la tasa de supervivencia dramáticamente. Después de esta innovación el programa de trasplante hepático se desarrolló en todo el mundo.

Hay distintos factores que obligan a utilizar en el niño técnicas alternativas de trasplante, a diferencia de los adultos que habitualmente reciben injerto de hígado entero, como la distinta epidemiología de la muerte cerebral en el niño (fuente de donde proceden las donaciones de cadáver) y las



enfermedades que conducen a fallo hepático irreversible y enfermedad hepática terminal (López- Santamaría et al <sup>9</sup>).

Las primeras técnicas alternativas de trasplante hepático que se utilizaron fueron las reducciones de injerto de cadáver o hepatectomías "ex vivo" (segmentos hepáticos II y III o II -III - IV), cuyo único objetivo era adecuar la desproporción existente entre peso de donante y peso de receptor. Posteriormente, conforme los cirujanos se familiarizaron con estas técnicas, la explotación de las mismas dio lugar al desarrollo de otras, como el trasplante de donante vivo y la bipartición o splits, que simultáneamente plantean como objetivo incrementar también el número total de donantes.

En la **figura 1** se observa la evolución de los tipos de trasplante hepático en el Hospital Infantil La Paz, Madrid (de los primeros trasplantes de injerto entero, los de injerto reducido y por ultimo los trasplantes de donante vivo).



**FIGURA 1.** Evolución del trasplante hepático en el hospital La Paz, Madrid (Cortesía de la Dra. P. Jara. Jefe del Servicio de Hepatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid).

Desde que se empezó a hacer trasplante hepático, cuando aun era una terapia experimental con severos casos de fallo hepático, los resultados han mejorado dramáticamente con una supervivencia de hasta el 90% en el primer año en la actualidad. Los motivos para este cambio son: por un lado las técnicas quirúrgicas de reducción del injerto, mediante las cuales se ha podido suplir la escasez de donantes pediátricos, y dar continuidad a la lista de espera existente. Por otro lado a los modernos protocolos de terapia inmunosupresora, así como a los avanzados métodos tecnológicos y los sofisticados cuidados peri y postoperatorios en las unidades de cuidados intensivos pediátricas (Leal et al <sup>4</sup> y Delgado et al <sup>3</sup>).

## II. ENFERMEDADES QUE PUEDEN PRECISAR TRASPLANTE HEPÁTICO

Hay muchas enfermedades que pueden dañar al hígado muy severamente provocando un fallo hepático terminal. Este fallo hepático puede presentarse bien de forma aguda como fallo hepático fulminante o como enfermedad crónica con fracaso de la función hepática incompatible con la vida.

Las principales enfermedades que pueden precisar trasplante hepático (**tabla 1**) son:

### A. Colestasis

#### 1. Atresia biliar extrahepática

La Atresia Biliar extrahepática (AVBHE) es una enfermedad progresiva, idiopática, con una obliteración fibrosa de la vía biliar extrahepática (**figura 2**), exclusiva en el periodo neonatal (Seu P et al <sup>10</sup>). La incidencia de la enfermedad es baja (1/10.000 a 20.000 nacidos vivos). La atresia biliar es la causa más común de ictericia neonatal con indicación de cirugía y también la causa más común de indicación de trasplantes hepáticos en niños (Danks et al <sup>11</sup>).



**FIGURA 2.** Imagen de Atresia Biliar extrahepática

## Tipos de atresia biliar

Atresia biliar sin otros tipos de anomalías o malformaciones: ocurre en aproximadamente en 70% de los niños con atresia. Típicamente, estos niños nacen sin ictericia, desarrollándola en el primero o segundo mes de vida, junto con una acolia progresiva (Shneider et al <sup>12</sup>).

Atresia biliar en asociación con malformaciones laterales: también conocida como atresia biliar con malformación esplácnica. Ocurre en el 10 a 15% de los niños. Las malformaciones laterales son situs inverso, asplenia o poliesplenia, malrotación, interrupción de la vena cava y anomalías cardíacas.

Atresia biliar en asociación con otras malformaciones congénitas: estas ocurren en el 10 a 15% de los casos. Se asocian con quiste de colédoco, anomalías renales y otras malformaciones cardíacas (Muise et al <sup>13</sup>).

Las causas que producen AVBEH son desconocidas aunque se postulan como posibles mecanismos implicados factores virales, tóxicos, genéticos e inmunológicos. La AVBEH no se transmite de forma hereditaria.

## Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas aparecen en el período neonatal. El peso y la exploración neonatales son normales. La ictericia es el primer signo clínico que suele aparecer. Algunos niños evolucionan presentando heces acólicas y la mayoría puede presentar coluria. El hígado se palpa con una consistencia francamente aumentada a partir del 1<sup>a</sup> mes y a lo largo del segundo mes de vida. La esplenomegalia es habitual debida a la hipertensión portal. Las alteraciones analíticas muestran una elevación de bilirrubina directa (> 2mg/dl) y un aumento moderado de las transaminasas (ALT/AST)(Shih HH et al <sup>14</sup>).

## Diagnóstico

El diagnóstico se debe sospechar ante un cuadro clínico de acolia con hepatomegalia en el recién nacido o lactante pequeño que presenta ictericia y una analítica compatible. Apoyan el diagnóstico, la ausencia de excreción intestinal en la gammagrafía hepática, y hallazgos compatibles en la biopsia hepática (colestasis, proliferación ductal, trombos biliares y fibrosis portal). Se confirma mediante un laparotomía exploradora con visión directa de la vía biliar y realización intraoperatoria de colangiografía (SoKol et al <sup>15</sup>, Davenport et al <sup>16</sup>).



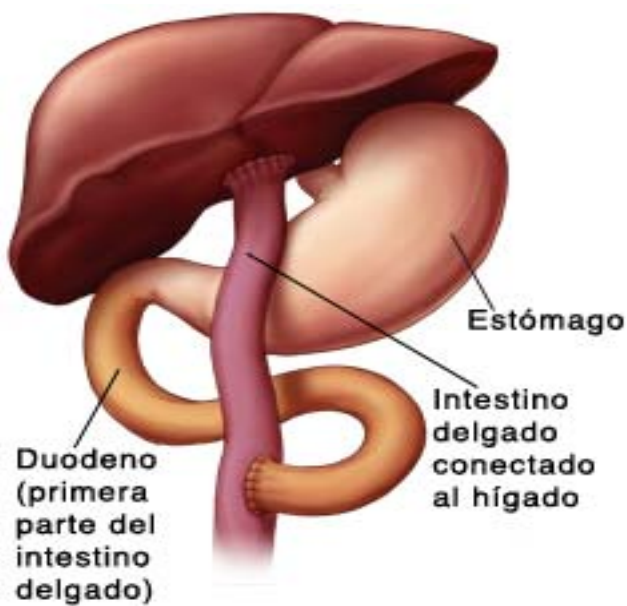
**FIGURA 3.** Hígado con atresia Biliar

## Tratamiento

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico. La técnica utilizada es la hepatoportoenterostomía o la técnica de Kasai. La cirugía involucra la resección de las vías biliares remanentes y la anastomosis en Y de Roux desde el hígado hasta el yeyuno, lo cual permite el correcto drenaje de bilis (Davenport et al <sup>17</sup>) (**figura 4a y 4b**). El tratamiento se completa con profilaxis antibiótica para evitar colangitis, suplementos nutricionales y de vitaminas liposolubles y fármacos para favorecer la producción inicial de bilis como: corticoides, prostaglandinas y fenobarbital. Esta técnica se emplea en niños menores de tres meses. Los niños diagnosticados después del 3<sup>a</sup> mes raramente se benefician de la cirugía, pues el proceso atresiante ha progresado afectando a la vía intrahepática, que ya no se encuentra permeable a nivel de la porta hepática (Haber et al <sup>18</sup>).



**FIGURA 4a.** Sobre las vías biliares, las líneas de puntos muestran las zonas que pueden ser afectas por la atresia biliar.



**FIGURA 4b.** Durante el procedimiento de Kasai, el intestino se conecta al hígado para permitir la salida de la bilis. (Imagen modificada de la figura original albergada en: [www.conemaugh.kramesonline.com/spanish/heathsheets/3,5,88702](http://www.conemaugh.kramesonline.com/spanish/heathsheets/3,5,88702), bajo licencia Creative Commons de Atribución y Compatir Igual 3.0 ).

## 2. Colestasis intrahepática - Síndrome de Alagille

Es un síndrome que se caracteriza por la asociación de un cuadro de colestasis con escasez de conductos biliares intrahepáticos y malformaciones cardíacas (estenosis periférica de la arteria pulmonar),

<b>TABLA 1. Enfermedades que pueden precisar un trasplante hepático</b>	
Colestasis	Atresia biliar extrahepática Colestasis intrahepática - Síndrome de Alagille Colestasis intrahepática familiar progresiva
Enfermedades Metabólicas	Enfermedades con defecto y lesión principal a nivel hepático Enfermedades con defecto y lesión hepática y extrahepática Enfermedades con déficit hepático y lesión en otros órganos
Hepatitis	Hepatitis neonatal infecciosa Hepatitis autoinmune Hepatitis fulminante
Colangitis	Colangitis esclerosante primaria
Tumores hepáticos	Hepatoplastoma Hepatocarcinoma Hemangiendotelioma hepático infantil

alteraciones vertebrales (vértebras en mariposa), oculares (embriotoxon posterior) y fascies peculiar con hipertelorismo, abombamiento frontal y mentón prominente. Menos frecuentemente presentan malformaciones renales (quistes, hipoplasia, etc), en oído interno, dentarias o de la capacidad intelectual. La

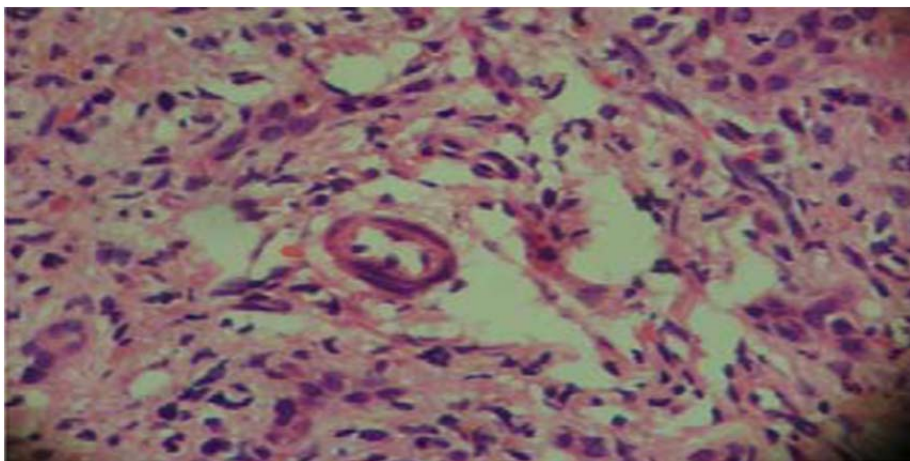
herencia es autosómica dominante, pero con una penetrancia y expresión clínica variables (Agagille et al <sup>19</sup>).

### Cuadro clínico

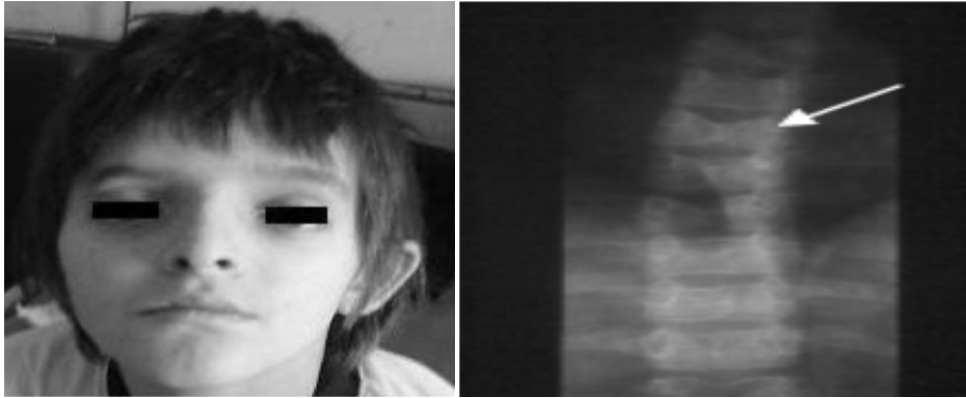
Es una colestasis de inicio neonatal o en el lactante pequeño, que presenta en un 80% de los casos ictericia, coluria, hipocolia, hepatomegalia y retraso en el desarrollo con aparición posterior de prurito intenso y xantomas, y que presenta alguna de las alteraciones fenotípicas descritas. En otros pacientes los síntomas de hepatopatía aparecen pasado el período de lactancia, generalmente, con prurito leve o moderado y subictericia fluctuante.

### Diagnóstico

La certeza se obtiene cuando el paciente tiene, al menos, tres de los siguientes criterios: 1) colestasis con escasez de conductos biliares interlobulARES en la biopsia hepática (pueden no ser aún evidentes en el lactante pequeño); 2) fascies peculiar; 3) estenosis periférica de la arteria pulmonar; 4) embriotaxon posterior; 5) vértebras en mariposa; 6) antecedente familiar (Kamarth et al <sup>20</sup>) (**figura 5 y 6**).



**FIGURA 5.** Hipoplasia de los conductos biliares del hígado.



**FIGURA 6.** A la izquierda imagen de un niño con dismorfias faciales características: cara triangular, mentón puntiagudo, nariz recta, orejas desplegadas, hipertelorismo. A la derecha imagen de vértebra en ala de mariposa (Imagen modificada de la figura original albergada en: [www.scielo.edu.uy/img/revistas/adp/v81n3/3a04f1.JPG](http://www.scielo.edu.uy/img/revistas/adp/v81n3/3a04f1.JPG), bajo licencia Creative Commons de Atribución y Compartir Igual 3.0).

### Tratamiento

El tratamiento del prurito es sintomático, con Fenobarbital, Resincolesteramina y Ácido Ursodeoxicólico. Algunos fármacos que se emplean en adultos como los antagonistas de los opiáceos (Naloxona), actualmente ofrecen buenas perspectivas (Kaye et al <sup>21</sup>).

El trasplante se aplica como tratamiento de los síntomas de colestasis que impiden una calidad de vida aceptable. Para minimizar el riesgo de mortalidad postrasplante la indicación suele efectuarse a partir de los tres años de edad.

### 3. Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)

Se incluye un grupo de enfermedades colestáticas de la infancia con base genética y con herencia autosómica recesiva (**tabla 2**). Representan entre un 10-15% de las causas de colestasis y aproximadamente un 10% de las indicaciones de trasplante hepático en la infancia. Tienen una incidencia mayor en determinados grupos étnicos. En más de la mitad de los casos existen antecedentes familiares o de consanguinidad (Vega et al <sup>22</sup>).



**TABLA 2.** Clasificación de las colestasis intrahepática familiar progresiva

<b>Nombre</b>	<b>Defecto funcional</b>	<b>GGT</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>
CIFP - 1	Traslocación de aminofosfolípidos	normal	Aumento de sales biliares en suero. Diarrea
CIFP - 2	Transporte de sales biliares	normal	Aumento de sales biliares. Más grave
CIPP - 3	Transporte de fosfatidilcolina	elevada	Disminución de fosfatidilcolina en bilis. Proliferación ductal

### Cuadro clínico

Es común a todas ellas, la manifestación clínica de prurito intenso desde los primeros meses, hepatomegalia grande y firme y esplenomegalia poco marcada. Pueden tener deterioro nutricional, retraso de talla llamativos y diarrea crónica en algunos casos.

### Diagnóstico

El diagnóstico preciso debería basarse en la identificación de mutaciones en los respectivos genes pero en la práctica clínica este método es caro y laborioso. La ausencia de expresión de BSEP (defecto en la bomba exportadora de sales biliares), en tejido hepático por técnicas de inmunohistoquímica confirma el diagnóstico de CIFP 2; en el caso de CIFP 3, la inmunohistoquímica permite identificar a más de la mitad de los pacientes, que no expresan MDR3, su expresión normal no descarta la enfermedad (proteínas no funcionales). En los últimos pacientes y en los pacientes con CIFP 1 el diagnóstico se debe hacer mediante análisis genética de mutaciones (Hierro et al <sup>23</sup>)

### Tratamiento

El tratamiento médico con suplementos vitamínicos, inductores del flujo biliar y quelantes (similar al resto de colestasis genéticas) no cambia el pronóstico de la enfermedad, aunque puede atenuar los síntomas. El ácido

ursodeoxicólico puede mejorar algunos parámetros clínicos, bioquímicos e histológicos en la CIFP1 y en algunas formas de la CIFP3. La indicación de trasplante estaría justificada si existiese daño histológico importante, mala calidad de vida con prurito incontrolable, desnutrición grave o importante retraso de crecimiento y signos de insuficiencia hepatocelular.

## **B. Enfermedades metabólicas**

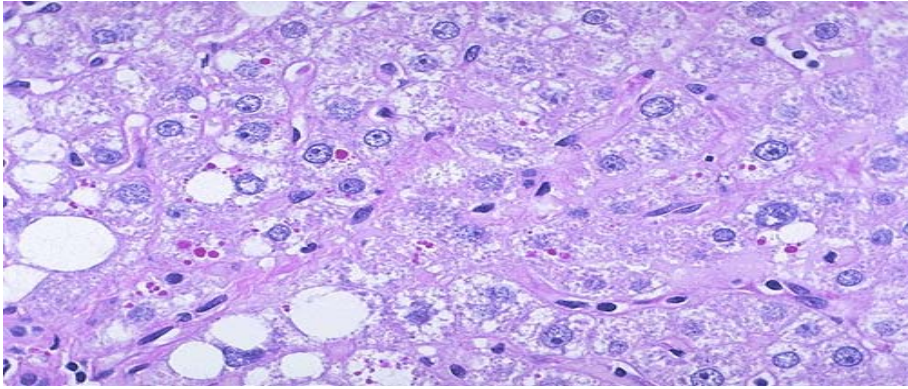
### 1. Enfermedades con defecto y lesión principal a nivel hepático.

Incluyen enfermedades en que el hígado es el origen del defecto metabólico y también el órgano lesionado. Por tanto, el trasplante hepático cura la enfermedad, corrige el defecto metabólico y evita el potencial desarrollo de cáncer hepático.

#### Déficit de alfa-1 antitripsina

Afecta a 1/2.000 recién nacidos vivos, de los cuales entre un 10 - 20% desarrollará una hepatopatía en diferente grado durante la infancia. El bajo peso al nacimiento es frecuente. La herencia es autosómica recesiva y la mutación se localiza en el cromosoma 14. Esta anomalía conlleva la producción de una alfa-1 - antitripsina anómala con acúmulo intrahepatocitario como uno de los posibles mecanismos patológicos. En el 50 % de los casos la hepatopatía debuta como una colestasis en los primeros meses de vida con hipocolia e incluso acolia y sin datos de coagulopatía (Perlmutter et al <sup>24</sup>).

El diagnóstico de sospecha se establece por la detección de una cifra baja de alfa-1- antitripsina en sangre (menor de 100 mg/dl) y se confirma mediante determinación de fenotipo compatible (PiZZ) por electroforesis. El hallazgo histológico característico de la deficiencia de alfa-antitripsina PiZZ es la presencia de glóbulos en los hepatocitos: eosinofílicos en tinción de hematoxilina-eosina y PAS positivo (PAS+), diastasa resistentes en las tinciones específicas (Teckman et al <sup>25</sup>) (**figura 7**).



**FIGURA 7.** Presencia de inclusiones eosinofílicas en hepatocitos periportales, correspondientes a depósito de alfa-antitripsina.

El tratamiento es parecido a otras colestasis, y en casi todos los pacientes la ictericia desaparece durante el primer año de vida. En determinados casos en los que la ictericia persiste y complican con hipertensión portal, un elevado porcentaje de pacientes, precisará trasplante hepático antes de los 15 años (Vega et al <sup>22</sup>).

A este grupo de enfermedades también pertenece la Tirosinemia tipo I, cuando no responde al tratamiento con NTBC o se ha desarrollado cáncer hepático, la hemocromatosis neonatal idiopática, la enfermedad de Wilson cuando se presenta como fallo hepático y la glucogenosis tipo IV.

## 2. Enfermedades con defecto y lesión hepática y extrahepática

El déficit y la lesión no se limitan al hígado, existiendo, por lo tanto, alteraciones extrahepáticas

### Fibrosis quística

La frecuencia es entre 1/2000 a 3000 recién nacidos (Ratjen et al <sup>26</sup>). El defecto radica en una mutación asociada a alteración en el transporte de cloro en tejidos epiteliales, que conduce a una anormal viscosidad de la secreción en diversas glándulas (Rowe et al <sup>27</sup>). Las manifestaciones principales son debidas a insuficiencia pancreática exocrina y enfermedad pulmonar, pero algunos pacientes debutan con colestasis por espesamiento de bilis en conductos biliares intra y/o extrahepáticos. El diagnóstico se realiza mediante estudio de iones en

sudor ( $Cl > 60$  mEq/L). A lo largo de la infancia la fibrosis quística, independientemente de un posible debut colestático neonatal, puede asociarse al desarrollo lento de hipertensión portal que histológicamente se debe a una cirrosis biliar “focal” (zonas de parénquima fibrosado por oclusión de su drenaje biliar, otras normales) o “multifocal” (Boyle et al <sup>28</sup>). El tratamiento con ácido ursodeoxicólico se ha demostrado eficaz por inducción del flujo biliar y para disminuir el riesgo o enlentecer el proceso de evolución a cirrosis (Colombo et al <sup>29</sup>). Cuando no es posible el tratamiento clínico, actualmente el trasplante hepático se realiza en muchos centros del mundo con excelentes resultados y puede aplicarse en pacientes con función pulmonar conservada (Molmenti et al <sup>30</sup>).

### 3. Enfermedades con déficit hepático y lesión en otros órganos

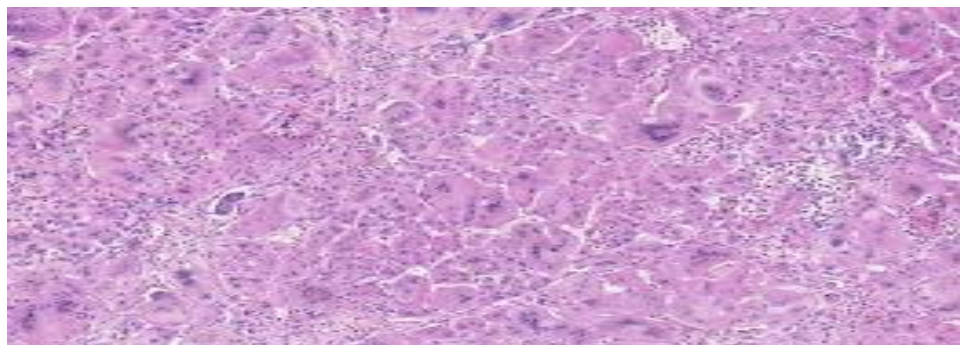
Son las que pueden ocasionar mayores problemas en cuanto a la indicación, momento y modalidad de trasplante hepático a realizar, comparando el pronóstico y calidad de vida a largo plazo con la supervivencia y complicaciones del trasplante hepático. En ellas el hígado es funcional e histológicamente sano y se produce afectación extrahepática. Se incluye: la oxalosis primaria, la hipercolesterolemia familiar homocigota, los defectos del ciclo de la urea, la academia propiónica, el síndrome de Crigler- Najjar tipo I y el déficit congénito de proteína C (Fox JJ et al <sup>31</sup>).

## **C. Hepatitis**

### 1. Hepatitis neonatal infecciosa

Diversos agentes son capaces de ocasionar inflamación placentaria e infección fetal (citomegalovirus, rubeola, toxoplasma, sífilis, tuberculosis). Ocasionan un síndrome de colestasis neonatal aislado o asociado a manifestaciones de embriopatía (cardiopatías, anomalías oculares y cerebrales) o fetopatía (alteraciones de coagulación y del estado general). La biopsia hepática muestra signos de regeneración hepatocitaria con hepatocitos grandes

multinucleados (“transformación gigantocelular”), con posibilidad de identificar lesiones específicas, tales como inclusiones intranucleares o granulomas (**figura 8**). La serología (IgM+) o cultivos ayudan en el diagnóstico. El tratamiento es sintomático, junto a la administración de antibióticos o antivirales según la etiología. En los niños es rara la indicación de trasplante (Ng et al <sup>32</sup>).



**FIGURA 8.** Alteraciones predominantes en parénquima y hepatocitos vacuolados con transformación gigantocelular difusa, colestasis intracelular e intracanalicular, necrosis de hepatocitos e infiltrado inflamatorio por limfocitos y mononuclear. Fibrosis en grado variable, conductos biliares y vena central normal.

## 2. Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune (HAI) es una entidad clínica heterogénea, que conlleva una inflamación continua del hígado, de origen criptogénico, que conduce a una alteración de forma progresiva e irreversible en la arquitectura hepática (Cazaja et al <sup>33</sup>).

La etiología de la hepatitis autoinmune es desconocida en el momento actual. Se han implicado a diversos factores ambientales como desencadenantes de la enfermedad. Algunos determinados tipos de virus, como el Epstein-Barr, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis C, herpes simplex o citomegavirus se han aislado en los pacientes afectados por la HAI (Nobili et al <sup>34</sup>, Hilzenrat et al <sup>35</sup>, Manns et al <sup>36</sup>).

El cuadro clínico de la hepatitis autoinmune se caracteriza por un amplio espectro de síntomas, que oscilan desde ligeros a graves, con o sin manifestaciones extrahepáticas. En más de la mitad de los casos existe un inicio agudo de la enfermedad con ictericia, que se asemeja a una hepatitis vírica aguda, incluso en forma fulminante con insuficiencia hepatocelular. La

persistencia de una ictericia o coluria, sin una etiología clara, en el contexto de una hepatitis aguda debe obligar a descartar este proceso. También puede manifestarse de forma inespecífica con astenia, anorexia, pérdida de peso o fiebre de origen desconocida (García et al <sup>37</sup>).

Analíticamente presenta elevación de las transaminasas, de la hiper-y-globulinemia y de autoanticuerpos séricos característicos (Álvarez et al <sup>38</sup>).

La enfermedad sigue un curso crónico y fluctuante, conduciendo a la cirrosis y fallo hepático, aunque la rapidez de esta evolución es muy variable según los individuos. Normalmente responde bien a la terapia inmunosupresora.

Los pocos pacientes que no responden a ninguna de las terapias inmunosupresoras, principalmente los que debutan con fallo hepático, pueden ser candidatos a un trasplante hepático (Lapierre et al <sup>39</sup>).

### 3. Hepatitis fulminante

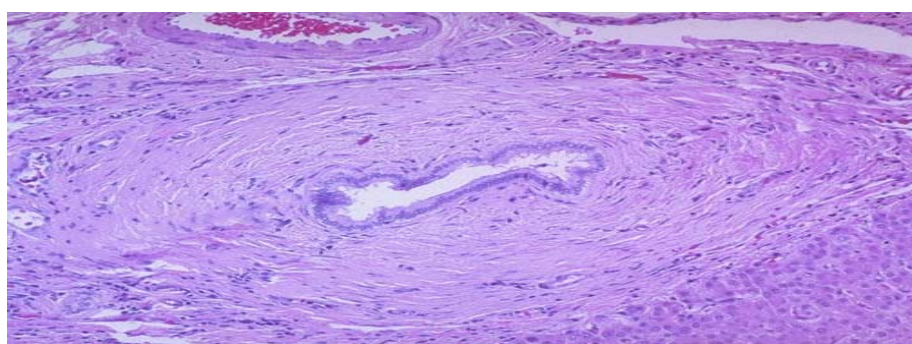
Es la complicación más temida de la hepatitis aguda viral, con mortalidad superior al 80%, aunque los pacientes que sobreviven pueden tener una recuperación completa. En estos casos puede estar indicado el trasplante hepático. Sugiere una mala evolución la presencia de encefalopatía, tiempo de protrombina alargado, hipoglucemia, hipoalbuminemia y cifras de bilirrubina muy elevadas por lo que los pacientes que presentan algunos de estos criterios deben ser ingresados (Camarena et al <sup>40</sup>).

Los tipos principales de hepatitis que pueden evolucionar hacia una hepatitis fulminante son:

- Hepatitis A: produce fallo hepático en 0,1% de casos (1% de las hepatitis A que cursan de forma sintomática) y sucede con mayor frecuencia en personas mayores y con hepatopatía previa.
- Hepatitis E: produce fallo hepático en 1-2% y puede aumentar hasta el 20% en mujeres embarazadas.
- Hepatitis B: produce fallo hepático en el 0,1% (1% de las hepatitis B que cursan con ictericia). El riesgo es más elevado cuando existe hepatopatía previa o coinfección delta, pudiendo alcanzar el 5% en estos casos.
- Hepatitis C: es excepcional la evolución a fallo hepático.

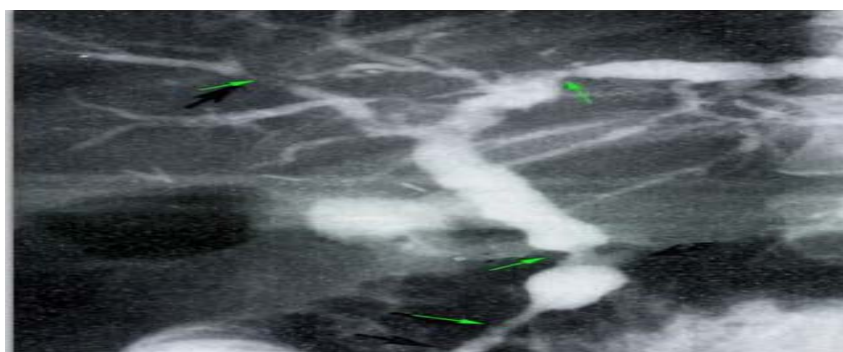
## D. Colangitis esclerosante primaria.

La Colangitis esclerosante primaria es una enfermedad hepatobiliar progresiva de etiología desconocida, si bien se atribuye un papel importante en su patogénesis a diversos y complejos factores genéticos y autoinmunes. Se caracteriza por la inflamación crónica y fibrosis periductal de los conductos biliares intra y/o extrahepáticos que ocasionan la estenosis de los mismos (**figura 9**). El proceso inflamatorio y fibrosante puede alcanzar tanto a los conductos pequeños como a los grandes (Lee et al <sup>41</sup>).



**FIGURA 9.** Fibrosis periductal obliterante en la colangitis esclerosante primaria.

La dilatación focal de los conductos biliares próxima a la zona de estenosis proporciona el característico aspecto arrosariado de la vía biliar en la colangiografía, imagen esencial en el diagnóstico de la enfermedad (**figura 10**). Los hallazgos histológicos son muy variables y menos específicos que los radiológicos, siendo la presencia de fibrosis concéntrica periductal la de más valor diagnóstico.



**FIGURA 10.** Los hallazgos típicos de la colangiografía son constricciones múltiples que afectan a los conductos biliares tanto intra- como extrahepáticos, alternando con engrosamientos.

La progresiva obliteración de los conductos biliares conduce a la cirrosis biliar y sus complicaciones como la hipertensión portal y la insuficiencia hepática y constituye una indicación de trasplante en el niño (Ericsson NI et al <sup>42</sup>).

## **E. Tumores hepáticos**

La incidencia de tumores hepáticos en niños de todas las edades es de 0,5 a 2,5 casos por cada millón de población pediátrica y aproximadamente 2/3 partes son malignos (Meyers et al <sup>43</sup>). Los tumores hepáticos representan el 1,1% de todas las neoplasias malignas de la infancia. La incidencia de hepatoblastoma es de 1,5 por millón de población y del hepatocarcinoma el 0,2% por millón de población (Hertl et al <sup>44</sup>).

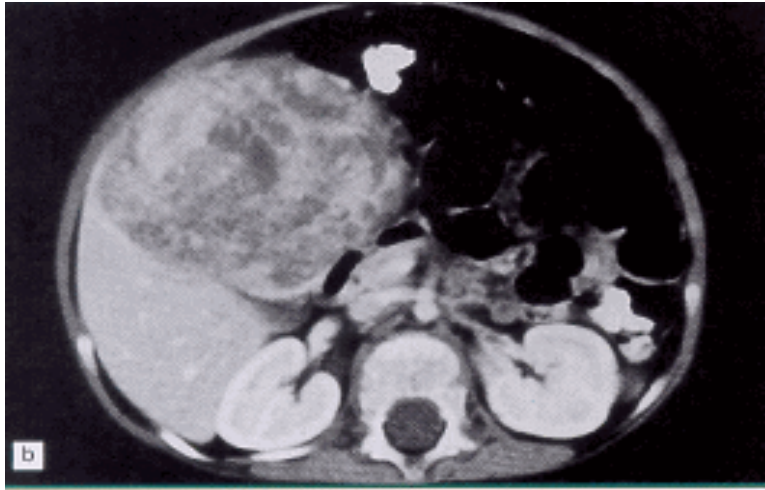
Los más frecuentes son: hepatoblastoma, el hepatocarcinoma y el hemangioendotelioma hepático infantil.

### **1. Hepatoplastoma**

Es un tumor embrionario que se manifiesta precozmente, antes de los cuatro años. Representa el 1% de todos los tumores malignos pediátricos y el 79% de todos los tumores hepáticos en niños menores de 15 años. El hepatoblastoma se presenta generalmente como una masa asintomática, aunque también puede debutar como pérdida de peso, anorexia, vómitos y dolor abdominal. Otra presentación más atípica es el desarrollo de pubertad precoz (Herzog et al <sup>45</sup>).

Aproximadamente el 90% presentan niveles elevados de alfafetoproteína (AFP), existiendo una correlación entre los niveles de alfafetoproteína y la extensión de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento. Las técnicas de imagen (**figura 11**) juegan un papel de suma importancia, tanto en el diagnóstico y estadiaje de estos tumores, como en la decisión y en el seguimiento de su tratamiento. La biopsia del tumor es la única forma de confirmar plenamente el diagnóstico (Czauderna et al <sup>46</sup>).





**FIGURA 11.** Tomografía abdominal: imagen del hepatoblastoma tras la inyección de producto de contraste.

Las posibilidades de curación del hepatoblastoma se basan en la resección completa del mismo. Se considera que en el momento del diagnóstico son resecables en un 40 – 60% de los casos, pudiéndose incrementar este porcentaje hasta un 90%, con la administración de quimioterapia preoperatoria (Frauca et al <sup>50</sup>).

Aquellos casos en los que tras el tratamiento con quimioterapia se mantienen como irreseables y no exista evidencia de extensión extrahepática, la única posibilidad de tratamiento es el trasplante hepático.

## 2. Hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma es un tumor de alta malignidad que se desarrolla fundamentalmente, en niños mayores (edad media al diagnóstico de 12 años). Este tipo de tumor está asociado con el virus de Hepatitis B (VHB), virus de Hepatitis C (VHC), la tirosinemia y otras enfermedades hepáticas que tienen riesgo de desarrollar una cirrosis (atresia biliar, glucogenosis I) (Von Schwinitz et al <sup>47</sup>).

La clínica más frecuente son molestias abdominales, debido al tamaño del tumor, y manifestaciones sistémicas que incluyen pérdida de peso, fiebre y anorexia. En dos tercios de los pacientes existe un aumento de alfa-fetoproteína al diagnóstico que, al igual que en el hepatoblastoma, sirve como marcador de la

respuesta de tratamiento. La biopsia hepática es el método de confirmación diagnóstica (Ortega et al <sup>48</sup>).

La resección completa del tumor representa la única garantía de supervivencia a largo plazo. Debido a que el hepatocarcinoma suele ser quimiorresistente, tiene un pobre pronóstico (Meyers et al <sup>43</sup>, Katzenstein et al <sup>49</sup>).

El trasplante hepático está únicamente indicado cuando no existe diseminación extrahepática. Se emplean, al igual que en el adulto, los criterios de Milan. Estos criterios incluyen la presencia de menos de 3 nódulos que deben ser menores de 3 cm o un nódulo menor de 5 cm (Meyers et al <sup>43</sup>, Frauca et al <sup>50</sup>).

### 3. Hemangioendotelioma hepático infantil

Representa el tumor hepático más frecuente durante el primer año de vida y es el tumor benigno más frecuente en la infancia. Entre un 80 y 90% de los casos se manifiesta en los dos primeros meses de vida. En la mayoría de los casos los signos clínicos iniciales son la distensión o la palpación de una masa abdominal. Un 10-15% de los pacientes presenta una situación de insuficiencia cardíaca con posible compromiso respiratorio (Frauch et al <sup>51</sup>).

El diagnóstico se realiza habitualmente, mediante la combinación de rasgos clínicos (masa abdominal en lactante menor de 3-6 meses, coexistencia de angiomas cutáneos, etc) y pruebas de imagen.

No existe actualmente una pauta de tratamiento aceptada universalmente. En general, la decisión de tratamiento y la modalidad de este, dependen de la uni o multifocalidad de las lesiones tumorales y de la presencia o no de síntomas al diagnóstico. La indicación de trasplante sólo debe contemplarse en aquellos pacientes, en los que a pesar de todas las demás medidas de tratamiento disponibles, permanecen sintomáticos y con elevado riesgo vital.

### III. CUANDO INDICAR UN TRASPLANTE

Es el tratamiento de elección en las hepatopatías en las que existe un riesgo vital a corto plazo o una alteración significativa de la calidad de vida. La mitad de los receptores pediátricos son menores de tres años de edad. Es importante un diagnóstico preciso, con el fin de realizar una estimación pronóstica que nos permita establecer el momento oportuno para indicar el trasplante. El momento adecuado sería aquel que antecede a la aparición de complicaciones graves. Esperar una situación terminal puede que deteriore el estado del paciente, aumente el riesgo de mortalidad y la morbilidad postrasplante. Por el contrario, adelantarse a la indicación, origina riesgos innecesarios por la intervención en sí y por la necesidad de inmunosupresión (Díaz Fernández et al <sup>52</sup>).

El éxito del trasplante, como alternativa terapéutica, exige tres requisitos fundamentales:

1. Una correcta evaluación pretrasplante que comprende:

- Ratificación diagnóstica y valoración hepática, que nos situará en el momento evolutivo de la enfermedad, permitiendo establecer una presunción pronóstica.
- Estudio general del candidato, para descartar posibles contraindicaciones (**tabla 3**) (Rand et al <sup>53</sup> y Whittington et al <sup>54</sup>) por una parte, e instaurar, por otra, las medidas terapéuticas oportunas que le sitúen en la mejor situación posible para afrontar el trasplante (Díaz Fernández et al <sup>52</sup>).
- Evaluación nutricional, añadiendo medidas nutricionales precisas que consigan paliar los trastornos existentes por su propia enfermedad.

2. Establecer el momento oportuno del trasplante:

Es importante conocer la evolución natural de la enfermedad, ya que ésta puede ser variable dentro de un mismo diagnóstico según cada paciente. Se considerará el momento oportuno aquel en el cual la propia enfermedad presenta complicaciones graves, con riesgo de muerte incluida, o un deterioro importante de la calidad de vida, que sopesado con el riesgo asumible del trasplante y los inconvenientes de la inmunosupresión prolongada, el beneficio

potencial a obtener sea claramente positivo. Habrá que tener en cuenta en esta decisión, el tiempo medio en lista de espera ya que en pacientes con enfermedad muy avanzada o desnutrición severa los riesgos del trasplante son mucho mayores y la morbilidad postoperatoria se incrementa considerablemente.

3. Apropiado tratamiento y cuidados tanto pretrasplante como en el postrasplante.

<b>TABLA 3. Contraindicaciones al trasplante hepático pediátrico</b>	
Absolutas	Afectación neurológica irreversible
	Neoplasia hepática con metástasis
	Metástasis en hígado por neoplasia extrahepática
	SIDA
	Enfermedad extrahepática terminal progresiva
	Fallo orgánico múltiple
	Infección sistémica no controlada.
Relativas	Afectación severa de otro órgano
	Trombosis venosa portal
	Shunt mesocava
	Infección sistémica parcialmente tratada o sepsis biliar Historia reciente de malignidad
Mayor riesgo	Edad menor de 1 año
	Malnutrición severa
	Encefalopatía hepática grave
	Síndrome hepatorenal
	Cirugía abdominal previa

## IV. TÉCNICA QUIRÚRGICA

### A. Técnica quirúrgica estándar

Técnicamente, el trasplante pediátrico es más delicado que el del adulto, ya que cuenta con estructuras vasculares, en ocasiones de muy pequeño tamaño, que incrementan el riesgo de trombosis, y obligan a utilizar técnicas de anastomosis muy depuradas o procedimientos alternativos que son infrecuentes en el adulto (Leal et al <sup>1</sup>).

A pesar de que la técnica quirúrgica estándar es muy similar a la del adulto, el trasplante pediátrico tiene una serie de peculiaridades que lo hacen diferente. El pequeño tamaño del paciente hace imposible en ocasiones, la utilización de injertos enteros, siendo necesario en estos casos utilizar técnicas alternativas para la obtención de injertos (**figura 12**).

El procedimiento convencional consta de una fase de hepatectomía, una fase anhepática y una fase de reperfusión y anastomosis arterial y biliar.

#### 1. Fase de Hepatectomia

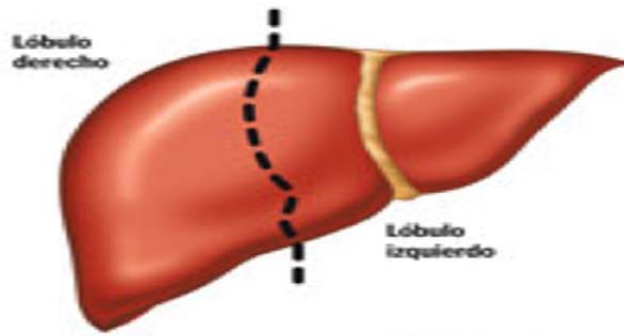
Es un tiempo quirúrgico muy laborioso, debido bien a la existencia de adherencias por intervenciones previas (intervención de Kasay en el caso de las atresias de vía biliar) o bien a la circulación colateral secundaria a hipertensión portal. Se empieza con la identificación y la disección de los elementos del hilio hepático, se moviliza el hígado y se procede al clampaje vascular y extracción del hígado patológico (Gamez A et al <sup>55</sup>).

#### 2. Fase Anhepática

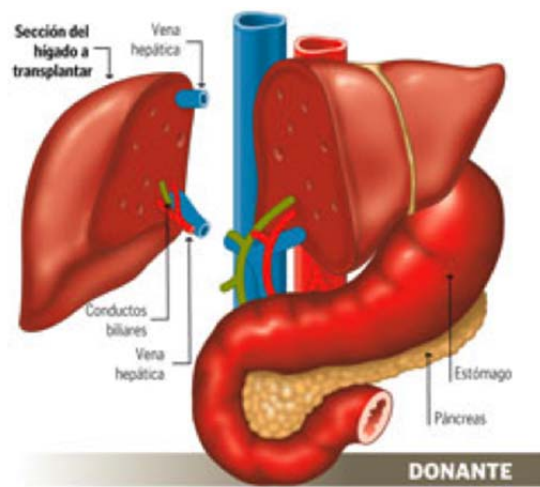
En esta fase, se procede a la implantación del nuevo hígado. Se realiza primero la anastomosis de la vena cava suprahepática, luego la cava infrahepática y finalmente la vena porta.

### 3. Fase de Reperfusión

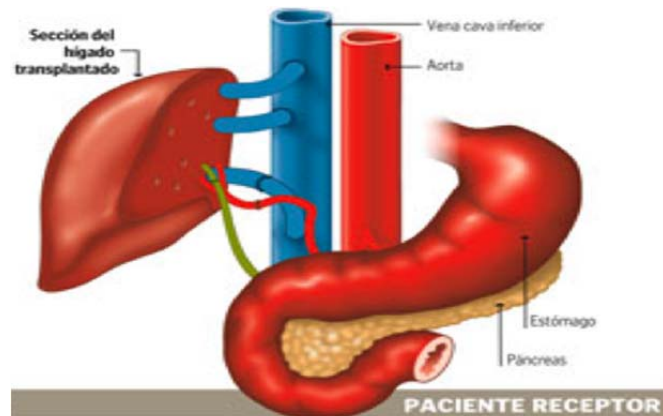
Finalizada la reconstrucción portal, se retiran los clamps vasculares y el hígado es rellenado rápidamente con la sangre esplácnica a través de la porta. Esta anastomosis se realiza habitualmente termino-terminal entre la arteria hepática común del receptor y el tronco celiaco del donante. Finalmente se hace la reconstrucción biliar. En muchos pacientes pediátricos la vía biliar o no existe (atresia de vía biliar) o su calibre es inadecuado. La reconstrucción biliar más frecuente es mediante una Y de Roux, que o bien ya estaba hecha en el caso de las atresias, o se hace durante el trasplante. La anastomosis biliar se establece entre el conducto hepático donante y el asa intestinal aislada de la Y de Roux (hepático-yeyunostomía).



### Elección



### Transección hepática



### Implante

**FIGURA 12.** Etapas en la realización del transplante hepático en niños.  
 (Imagen modificada de la figura original: [www.aberrocal.blogspot.com/2010-06-01-archive.html](http://www.aberrocal.blogspot.com/2010-06-01-archive.html), bajo licencia Creative Commons de Atribución y Compatir Igual 3.0).

## B. Variantes técnicas

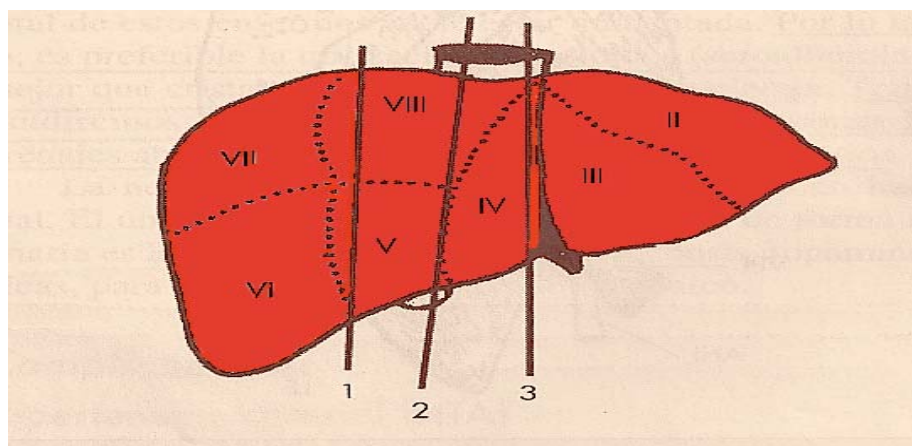
### 1. Trasplante reducido o segmentario

El trasplante reducido o segmentario aumenta notablemente las posibilidades de obtener un injerto hepático adecuado para los pacientes pediátricos, al permitir utilizar partes del hígado de donantes de un peso hasta diez veces superior al del receptor (Broelsch et al <sup>56</sup> y Lloyd DM et al <sup>57</sup>) (**figura 13**).

El hígado a implantar en el injerto reducido esta formado por el lóbulo izquierdo (segmentos II, III y IV), el lóbulo caudado y la parte más medial del lóbulo derecho. La técnica de implante es similar a la del trasplante de hígado entero, con dos aspectos importantes: un control más cuidado de la hemostasia y los problemas técnicos, derivados de la desproporción de calibre entre los vasos del donante y del receptor.

En el trasplante segmentario existen tres opciones técnicas:

- Un injerto segmentario empleando el segmento medial formado por el lóbulo izquierdo (segmentos II, III y IV), sin la vena cava.



**FIGURA 13.** Líneas de sección de la superficie hepática para la realización de un trasplante reducido (1), segmentario con segmento medial (2) y segmentario con segmento lateral (3)(Figura cortesía del Dr. Manuel Gámez Arance <sup>55</sup>).

- Un injerto segmentario empleando el segmento lateral puro que supone la parte lateral del lóbulo izquierdo (segmentos II y III)



-En situaciones excepcionales, un injerto segmentario empleando únicamente el segmento II.

En todos los trasplantes segmentarios es necesario conservar la vena cava del receptor, anastomosando en el orificio de desembocadura de las venas suprahepáticas el drenaje venoso del segmento a implantar (TsaKis et al <sup>58</sup>).

## 2. Trasplante de donante vivo

El éxito del trasplante hepático condicionó que un número cada vez mayor de pacientes adultos y pediátricos ingresaran en los programas de trasplante hepático. Esto ha supuesto que se prolonguen los tiempos de espera y que se incremente la mortalidad pretrasplante, principalmente en lactantes. Para poder trasplantar a estos niños se desarrolló y se realizó por primera vez en 1988 el trasplante de donante vivo, por Raia en Sao Paulo, en una niña con atresia biliar que no sobrevivió al procedimiento. Un año después Strong, en Brisbane, realizaba el primer caso con éxito. La experiencia adquirida con el trasplante reducido y las resecciones hepáticas fue fundamental para el desarrollo de la técnica del trasplante de injerto vivo (Broelsch et al <sup>59</sup>, Heffron et al <sup>60</sup>).

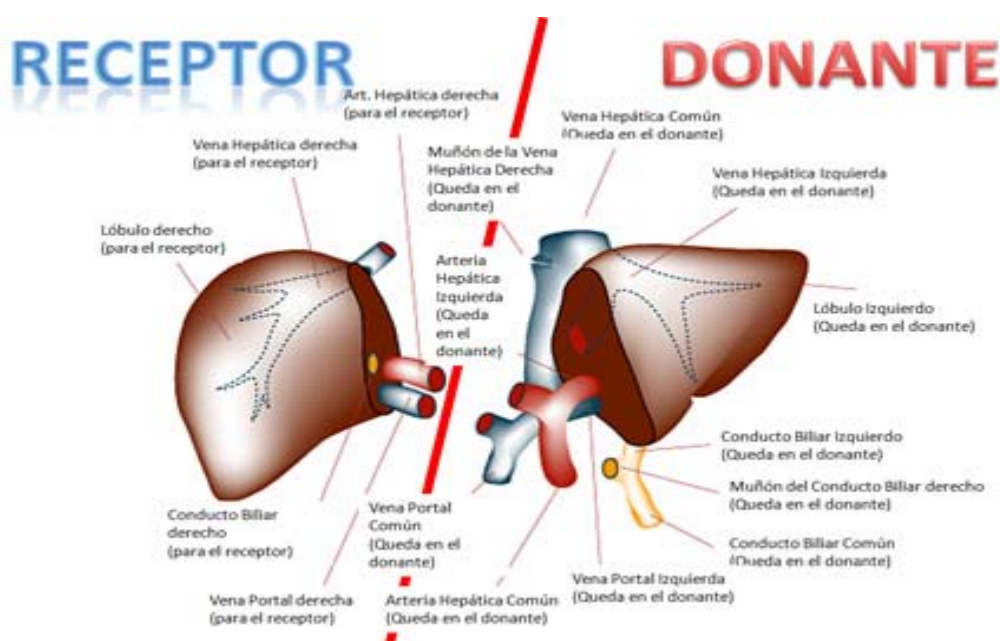
### Elección del tipo de injerto en el donante vivo

En pediatría el injerto más frecuente es un segmento lateral izquierdo, aunque no es infrecuente la obtención de lóbulos izquierdos para niños mayores. En casos intermedios también puede utilizarse un segmento lateral izquierdo extendido (segmentos II-III y parte del IV). Como normal general y en pacientes que necesitan un trasplante hepático urgente en los que no es posible realizar volumetría hepática, al igual que con las reducciones hepáticas "ex vivo", la relación entre el peso del donante y el peso del receptor es una guía útil para determinar la porción de hígado adecuada para el niño. Si la relación es entre 5 a 10 (lo más habitual en nuestro medio), es suficiente con un segmento lateral izquierdo (segmento II y III). Este injerto generalmente, es adecuado para niños menores de 15 Kg. Los niños entre 15 y 25 Kg necesitarán un segmento lateral

izquierdo extendido (segmentos II-III y parte del IV) y los niños entre 35 y 40 Kg necesitaran un lóbulo izquierdo. La estimación de la masa hepática según el peso (alrededor de un 2% del peso corporal en un individuo adulto) es otra herramienta útil. No obstante, el trasplante se plantea habitualmente con carácter semi electivo, lo que permite valorar el volumen del segmento lateral izquierdo y del lóbulo izquierdo del hígado donante mediante volumetría por tomografía axial (Broelsch et al <sup>61</sup>, Heffron et al <sup>60</sup>).

### 3. Bipartición hepática o “Split”

La evolución de las técnicas alternativas de trasplante, particularmente de las reducciones hepáticas “ex vivo” y del trasplante de donante vivo, ha conducido de forma natural al desarrollo de la bipartición hepática o splits. Con esta técnica, un hígado de donante cadáver es dividido en dos segmentos funcionales (habitualmente un segmento lateral izquierdo y un lóbulo derecho o lóbulo derecho extendido) (**Figura 14**). La bipartición incrementa el número total de órganos para trasplante y resuelve los inconvenientes del trasplante de donante vivo y de las reducciones hepáticas “ex vivo” (Emond et al <sup>62</sup>, Kim et al <sup>63</sup>).

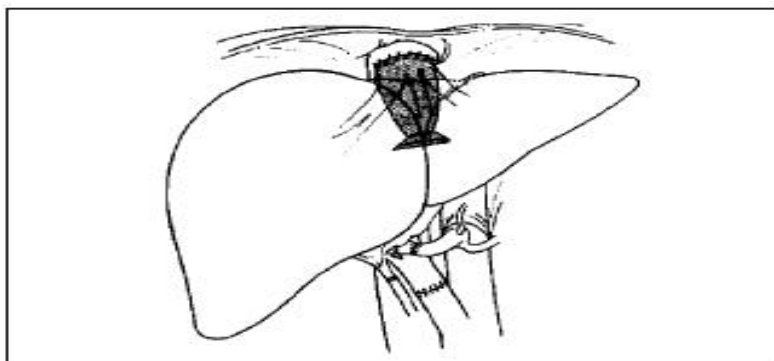


**FIGURA 14.** Descripción anatómica de la técnica de Split.  
 (Imagen albergada en: <http://www.donacion.organos.ua.es/submenu4/donante-vivo/split-hepatico.jpg>, bajo licencia Creative Commons de Atribución y Compatir Igual 3.0).

## C. Características de la cirugía

### 1. Técnica de Pick – Back

La desproporción de los calibres entre la cava donante y receptora, especialmente cuando se usan injertos alternativos, hace recomendable en el trasplante hepático pediátrico conservar la vena cava inferior retrohepática del paciente (**Figura 15**). La técnica fue propuesta en 1968 por Calne <sup>64</sup> y luego modificada por Tzakis y Stieber <sup>58</sup> en 1989. Aunque esta maniobra (Pick-Back) es también frecuente en el trasplante del adulto, los objetivos son diferentes, aspecto que tiene implicaciones técnicas (López-Santamaría et al <sup>9</sup>). Además, las alteraciones hemodinámicas en la fase anhepática son menos pronunciadas con la técnica de Pick-Back, ya que el flujo de la vena cava se obstruye solo parcialmente (TsaKis et al <sup>58</sup>).



**FIGURA 15.** Representación esquemática de la técnica de Pick-Back. (Figura cortesía del Dr. Chan Carlos et al <sup>65</sup>)

### 2. Malla de Goretex®

El Politetrafluoretileno expandido (Goretex®) es una malla que estimula la formación de una delgada capa de tejido colágeno, aunque no logra crear una firme adhesión a los tejidos del huésped y por ello, una vez instalada, es menos notoria para el enfermo y produce menos discomfort.

Cuando en un trasplante hepático no es posible cerrar la cavidad abdominal por intenso edema visceral, por la dificultad de cierre de la cavidad o

riesgo de provocar un síndrome compartimental, se deja la cavidad abierta y se coloca la malla de Goretex® (**Figura 16**) que, dependiendo de la evolución del paciente y la presión intrabdominal, se retirará progresivamente hasta el cierre definitivo.



**FIGURA 16.** Malla de Goretex® en un niño trasplantado de hígado.

#### **D. Particularidades del trasplante hepático pediátrico**

El trasplante hepático pediátrico está condicionado por una serie de peculiaridades que hacen que los detalles técnicos sean muy diferentes a los habituales en el adulto (López- Santamaría et al <sup>9</sup>).

Las peculiaridades del trasplante hepático pediátrico son:

1) En primer lugar, la necesidad de usar injertos alternativos, como los descritos anteriormente, hace que por lo general las anastomosis vasculares sean poco discordantes, por la diferencia de calibres entre vasos de donante y receptor. Además, el uso de injertos procedentes de donantes vivos, limita la disponibilidad de injertos vasculares.

2) La atresia biliar por otra parte representa por sí sola alrededor del 50% de las indicaciones de trasplante pediátrico. La hepatectomía en estos niños suele ser particularmente difícil y hemorrágica, como consecuencia de manipulaciones quirúrgicas previas sobre el pedículo hepático, episodios previos de colangitis y peritonitis y la gran hipertensión habitual en estos niños. La vena

porta en la atresia biliar sufre un proceso de esclero-atrofia progresivo que dificulta la anastomosis portal, a la vez que produce un flujo portal inadecuado, pudiendo afectar negativamente la viabilidad del injerto.

3) Finalmente el pequeño calibre de las arterias, especialmente en los niños de muy bajo peso, incrementa el riesgo de trombosis arterial y obliga a utilizar técnicas de anastomosis muy depuradas o procedimientos de rearterialización alternativos infrecuentes en el adulto.

## **E. Retrasplante**

El trasplante hepático es la única opción terapéutica para el fracaso irreversible del injerto. En la actualidad el retrasplante constituye del 9% a 29% de todos los trasplantes hepáticos. Las principales causas del retrasplante son disfunción primaria del injerto, complicaciones vasculares (trombosis de la arteria hepática, trombosis venosa), rechazo del injerto y complicaciones biliares (Sieders et al <sup>66</sup>, Markmann et al <sup>67</sup>).

El retrasplante técnicamente es muy difícil y conlleva un elevado índice de complicaciones inmediatas, entre las que destacan la hemorragia intraabdominal y, sobre todo, la infección postoperatoria, que conduce a la sepsis y al fallo multiorgánico. Tardíamente, predominan los fenómenos de recurrencia de la enfermedad de base y el rechazo crónico. En el retrasplante, el 50% de las muertes se producen en los primeros 3 meses y en general, los resultados de los retrasplantes son peores que los del primer trasplante.

## V. COMPLICACIONES MÉDICAS EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO

Durante el postoperatorio inmediato pueden surgir una serie de complicaciones que van a depender especialmente del estado clínico previo del enfermo, antes de ser sometido al trasplante, del procedimiento quirúrgico, muy prolongado y con grandes dificultades técnicas, del funcionamiento del hígado trasplantado, y del tratamiento inmunosupresor que siempre se utiliza en estos casos (Ruza et al <sup>5</sup>).

La monitorización de estos enfermos debe ser lo mas completa posible y debe incluir: frecuencia cardiaca, ECG, frecuencia respiratoria, tensión arterial, presión venosa central, saturación de oxígeno, CO<sub>2</sub> espirada, temperatura diferencial y diuresis horaria. En algunos casos puede ser necesario monitorizar la presión pulmonar y el gasto cardiaco mediante cateter en arteria pulmonar.

Es muy frecuente que durante la intervención quirúrgica haya sido necesaria la infusión de grandes cantidades de líquidos intravenosos, por lo que el agua corporal total de estos enfermos suele estar aumentada. Por lo tanto, es preferible la utilización de coloides (seroalbúmina), mejor que cristaloides, en el caso de hipovolemia. Transfundiremos plasma fresco congelado para reponer los drenajes abdominales y sangre en los casos necesarios. Se recomienda para la prevención de la trombosis de la arteria hepática, mantener la hemoglobina entre 8 y 10 g/dl (Buckels et al <sup>68</sup>).

La necesidad de utilizar inotrópicos es poco habitual. El único fármaco inotrópico que se usa de forma rutinaria es la dopamina, que se emplea, a dosis dopaminérgica, para aumentar el flujo renal y hepático.



**FIGURA 17.** Paciente trasplantado de hígado en la UCIP

## **A. Complicaciones hemodinámicas**

**TABLA 4. Complicaciones hemodinámicas**

Hipertensión arterial

Hipotensión arterial

Arritmias

### **1. Hipertensión arterial**

Es la complicación más frecuente que aparece en la mayoría de los niños sometidos a un trasplante de hígado. Es más grave durante la primera semana del postoperatorio, aunque puede persistir durante meses. Su etiología no está clara, si bien parece ser multifactorial: balance y empleo positivo de líquidos, tratamiento con corticoides y inmunosupresores (Ciclosporina A, Tacrolimus), disfunción renal e hipomagnesemia (Delgado et al <sup>69</sup>). El dolor y la ansiedad también han sido implicados como causa de la misma (Textor et al <sup>70</sup>).

### **2. Hipotensión arterial**

Se presenta con escasa frecuencia. Suele ser secundaria a distensión abdominal severa, con compromiso del retorno venoso, y /o hipovolemia, secundaria a sangrado por drenajes abdominales o a la formación de ascitis (Delgado et al <sup>69</sup>).

### 3. Arritmias

Son muy raras, excepto bradicardia sinusal que se observa con relativa frecuencia, aunque rara vez es sintomática. Cuando aparece una arritmia, siempre es secundaria a algún trastorno metabólico, por lo que su tratamiento será el de la alteración metabólica responsable de la misma (Howard TK et al <sup>71</sup>).

## B. Complicaciones respiratorias

<b>TABLA 5. Complicaciones respiratorias</b>
VM por compresión mecánica
Neumonía
SDRA
Derrame pleurales
Atelectasias
Parálisis diafragmática
Hemorragia pulmonar
Edema pulmonar

Tras el trasplante hepático, todos los niños requieren ventilación mecánica. No obstante, ya que el sistema respiratorio se ve afectado con frecuencia tras el trasplante hepático muchos niños desarrollan una dependencia de la VM. Esta dependencia se asocia con la edad del niño. En general, los niños menores de un año requieren VM prolongada, debido a la desnutrición, debilidad muscular y especialmente por aumento de la presión abdominal, causada por un injerto de tamaño muy superior al del hígado nativo, el cual, además, protruye dentro de la cavidad torácica disminuyendo la capacidad pulmonar residual y total, provocando atelectasias y aumentando el riesgo de neumonía. Además, esta situación puede empeorar por la aparición de derrames pleurales o parálisis diafragmática (de la Oliva et al <sup>72</sup>).



De las principales complicaciones del sistema respiratorio en el trasplante hepático, la más grave es la neumonía y está relacionada con pacientes sometidos a ventilación mecánica prolongada (Torres et al <sup>73</sup>). Su prevención se fundamenta en la optimización de las medidas universales de prevención de la infección nosocomial, como la adecuada nutrición, la sedación mínima, el mantenimiento de la capacidad residual funcional, la fisioterapia respiratoria y los cambios posturales frecuentes (Afessa et al <sup>74</sup>).

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es raro. Aunque el SDRA puede ser consecuencia de una infección pulmonar primaria o sepsis, la causa más frecuente es una inflamación intraabdominal o la insuficiencia primaria o secundaria del injerto (**Figura 18**). El tratamiento del SDRA se fundamenta en el tratamiento etiológico.



**FIGURA 18.** Radiografía de tórax de paciente trasplantado de hígado que desarrolló SDRA.

Los derrames pleurales son más frecuentes en el hemitórax derecho. En general, son debidos al paso de líquido ascítico a través de un diafragma dañado. Normalmente se resuelven espontáneamente en un plazo de 5 a 10 días. Los derrames persistentes pueden indicar la existencia de rechazo del injerto (Durán et al <sup>75</sup>).

Las atelectasias también son más frecuentes en el hemitórax derecho, debido a la compresión ejercida por el hígado, a los derrames pleurales y a la paresia diafragmática. Son favorecidas por factores relacionados con una

mecánica ventilatoria inadecuada, principalmente la extubación prematura del enfermo, si bien también influye el dolor, la retención de secreciones mucosas o la disminución del nivel de conciencia (Cisneros et al <sup>76</sup>). Es muy importante realizar una adecuada profilaxis mediante aseo pulmonar enérgico, fisioterapia respiratoria intensa y tratamiento adecuado del dolor (O'Brien et al <sup>77</sup>).

En relación a la parálisis diafragmática en los niños, una de las posibles causas se debe a lesión del nervio frénico, producida al clampar, durante el trasplante hepático, la vena cava suprahepática (Andrews et al <sup>78</sup>).

La hemorragia pulmonar es infrecuente y raramente se asocia con un compromiso respiratorio importante (de la Oliva et al <sup>72</sup>).

El edema pulmonar es raro y su desarrollo suele relacionarse con sobrecarga de volumen durante el período intraoperatorio o postoperatorio inmediato. El tratamiento en estas situaciones será el uso racional de diuréticos y la restricción de líquidos para conseguir un balance negativo (Matuschak et al <sup>79</sup>).

### **C. Complicaciones renales**

En los pacientes sometidos a trasplante hepático la disfunción renal es frecuente y puede pasar inadvertida, debido a que la insuficiencia hepática y la desnutrición atenúan las elevaciones de urea y de creatinina sérica a pesar de la disminución del filtrado glomerular. En las mayorías de los casos la disfunción renal es leve o moderada y transitoria (Delgado et al <sup>3</sup>, Biancofiore et al <sup>80</sup>). El control de la hipertensión arterial, el mantenimiento de la perfusión renal y de los niveles plasmáticos adecuados de los fármacos nefrotóxicos, como la Ciclosporina A y el Tacrolimus, son la base de la prevención y el tratamiento de la disfunción renal (Ojo et al <sup>81</sup>, Kelly et al <sup>82</sup>).

El mantenimiento de la volemia mediante la infusión de coloides y/o cristaloides es el pilar fundamental del tratamiento. La perfusión renal también puede mejorarse mediante el empleo de dopamina a dosis dopaminérgica y vasodilatadores, como la prostaglandina E2, garantizando una tensión arterial adecuada para la edad del niño. Los diuréticos, como la furosemida, no deben emplearse hasta que la volemia del paciente no este restituida, ya que su uso

puede generar una mayor depleción de volumen, con el consiguiente empeoramiento de la función renal y el riesgo de trombosis de la arteria hepática. Una vez garantizada la volemia pueden requerirse dosis elevadas de furosemida, generalmente en infusión continua, para obtener una diuresis adecuada. Cuando las medidas anteriores son insuficientes, es necesario emplear técnicas de depuración extrarrenal, como la hemofiltración veno-venosa continua o la hemodiálisis (Delgado et al <sup>3</sup>).

#### D. Complicaciones metabólicas

<b>TABLA 6. Complicaciones metabólicas</b>	
Alcalosis metabólica	Hipoglucemia
Acidosis metabólica	Hiperfosforemia
Hipernatremia	Hipofosforemia
Hiponatremia	Hipomagnesemia
Hiperpotasemia	Hipocalcemia
Hipopotasemia	
Hiperglucemia	

Las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base son usuales después de un trasplante hepático. Como consecuencia de su enfermedad hepática y la malnutrición, muchos de estos enfermos presentan, frecuentemente, algún trastorno metabólico antes del trasplante. Igualmente, durante la cirugía se producen con frecuencia trastornos electrolíticos secundarios a diversos factores relacionados con el acto quirúrgico transfusiones

masivas de hemoderivados, aportes muy elevados de sueros, reperfusión de injerto, etc (Delgado et al <sup>2</sup>).

El tratamiento habitual de estos pacientes incluye un aporte de líquidos, según las necesidades basales y una cantidad de electrolitos necesaria para mantener sus valores dentro de la normalidad. Se pueden producir todo tipo de alteraciones, si bien las que se encuentran con mayor frecuencia son alcalosis metabólica, hipernatremia, hipopotasemia e hiperglucemia.

### 1. Alcalosis metabólica

Suele hacerse evidente en las primeras 24 - 48 horas después del trasplante y se suele acompañar de hipocloremia. En su etiología, los mecanismos renales son importantes, pero también contribuyen los grandes aportes de hemoderivados que se precisan durante la cirugía y el postoperatorio inmediato. El citrato sódico, que se emplea como conservante en las bolsas de sangre y plasma, es metabolizado a bicarbonato cuando el hígado trasplantado comienza a funcionar. Por otra parte, el plasma fresco congelado es deficiente en cloro. Otro factor implicado es la depleción de potasio provocada por su entrada en el hepatocito cuando el injerto inicia una buena función.

### 2. Hipernatremia

Suele evidenciarse en los primeros días postrasplante. En su etiología pueden influir diversos factores, pero sin duda el más importante es la elevada cantidad de sodio que se aporta con el plasma que se trasfunde durante la cirugía y el postoperatorio inmediato.

### 3. Hipopotasemia

Después del trasplante, puede producirse hipopotasemia como consecuencia de la entrada de potasio en el hepatocito, cuando el injerto inicia una buena función. En ocasiones la hipopotasemia es secundaria al tratamiento agresivo con diuréticos.

#### 4. Hiperglucemia

Es un problema muy común durante el postoperatorio inmediato. Suele producirse una elevación importante de la glucemia en el momento de la reperfusión del hígado trasplantado, que se mantiene durante el resto de la intervención quirúrgica y, posteriormente, durante las primeras 24 - 48 horas. Esta hiperglucemia es atribuida a la salida de glucosa desde los hepatocitos del injerto. La persistencia de la hiperglucemia se debe a la contribución de otros mecanismos como el estrés quirúrgico y el tratamiento con esteroides.

#### 5. Otras alteraciones metabólicas

La acidosis metabólica es rara en el postoperatorio inmediato y generalmente se debe a un mal funcionamiento del injerto que no metaboliza el citrato a bicarbonato. En ocasiones se acompaña de hipovolemia con formación de ácido láctico que no puede ser metabolizado por el hígado trasplantado. Muchas veces se asocia también a un cuadro de insuficiencia renal. En la mayoría de los casos la acidosis metabólica es secundaria a fallo del injerto y la única opción es el retrasplante

La hiponatremia es poco común y generalmente aparece en pacientes que desarrollan ascitis.

La hiperpotasemia es rara y cuando aparece suele indicar fallo del injerto, o puede ser secundaria a insuficiencia renal

La hipocalcemia severa es muy frecuente durante la cirugía, y no constituye un problema importante en el postoperatorio inmediato.

La hipofosforemia es común aunque de escasa entidad. La causa es multifactorial: déficit de vitamina D3, niveles altos de paratohormona (PTH), aumento de la excreción renal de fósforo secundario a la administración de dosis elevadas de esteroides, entrada de fósforo en los hepatocitos cuando el injerto tiene una buena función, depleción de fósforo secundaria a desnutrición, etc.

La hiperfosforemia es mucho menos frecuente y suele ser secundaria a insuficiencia renal.

La hipomagnesemia es un hallazgo usual, aunque generalmente es leve y no presenta repercusión clínica. Sin embargo, el déficit de este ion ha sido implicado en la hipertensión arterial y en algunos trastornos neurológicos de estos pacientes, por lo que se debe monitorizar estrechamente y aportar sulfato de magnesio cuando sea preciso.

La hipoglucemia es mucho más rara y cuando aparece en el postoperatorio inmediato, sugiere la existencia de un fallo del injerto.

## E. Complicaciones neurológicas

**TABLA 7. Complicaciones neurológicas**

Temblores

Convulsiones

Edema cerebral

Hemorragia intracerebral

Infarto cerebral

Encefalopatía hepática

Después del trasplante, lo más frecuente es que la función neurológica de estos pacientes sea normal desde el primer día del postoperatorio. Únicamente aquellos enfermos que fueron trasplantados en situación de encefalopatía hepática pueden presentar, inicialmente, afectación neurológica, aunque en la mayoría de los casos se consigue una recuperación completa. La distinción entre enfermos con grave, pero encefalopatía reversible y aquellos con edema cerebral irreversible es, en ocasiones difícil, y su evolución final es en algunos casos impredecible.

Durante el postoperatorio inmediato de estos enfermos no es muy frecuente la aparición de complicaciones neurológicas. Dentro de estas complicaciones hay que destacar los temblores, con una incidencia de hasta el 20%. Generalmente, se relacionan con niveles altos de Tacrolimus o

Ciclosporina A y pueden estar favorecidos por la coexistencia de hipomagnesemia (Busuttil et al <sup>83</sup>). Sin embargo, el Tacrolimus en algunos estudios parece tener más complicaciones neurológicas que la Ciclosporina y también puede ser exacerbado por la hipomagnesemia <sup>84, 85</sup>.

En algunos casos se producen convulsiones, que generalmente, son secundarias a alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hiponatremia, hipocalcemia, etc.). En otras ocasiones, pueden estar relacionadas con niveles altos de Ciclosporina A o Tacrolimus, y niveles bajos de magnesio (Bronster et al <sup>86</sup>, Casanova et al <sup>87</sup>). También pueden ser secundarias a hipertensión arterial o infección del sistema nervioso central (Delgado et al <sup>2</sup>).

En raras ocasiones, los pacientes presentan alteración del estado de conciencia por lesiones estructurales del sistema nervioso central, como hemorragia intracraneal o infarto cerebral. Generalmente, son secundarias a disfunción del injerto, coagulopatía, infección o hipertensión arterial grave. También puede desarrollarse un cuadro de encefalopatía hepática secundaria al fallo hepático por disfunción del injerto.

## **F. Complicaciones digestivas**

El manejo digestivo de estos pacientes consiste en reposo digestivo durante los primeros días del postoperatorio, colocación de una sonda nasogástrica y prevención de la hemorragia gastrointestinal, mediante el tratamiento con inhibidores de los receptores H<sub>2</sub>O de la bomba de protones

La complicación digestiva más frecuente es el sangrado digestivo que puede ser secundario a una coagulopatía. Otras posibles causas relacionadas son: gastritis, úlcera péptica o varices esofágicas. Es relativamente frecuente encontrar dolor abdominal secundario a pancreatitis quirúrgica (Andrews et al <sup>78</sup>). Generalmente, no se precisa ningún tratamiento, excepto el empleo adecuado de analgésicos, normalizándose en pocos días los valores de la amilasa pancreática (Alexander et al <sup>88</sup>).

## **G. Complicaciones infecciosas**

A pesar del progreso en la técnica quirúrgica, y del tratamiento inmunosupresor y antibiótico, las complicaciones infecciosas siguen siendo una de las mayores causas de morbi-mortalidad en estos pacientes (García et al <sup>89</sup>, García et al <sup>90</sup>, Halasa et al <sup>91</sup>).

Están en relación con el déficit nutricional y el precario estado médico en el que la mayoría de las ocasiones llegan los pacientes al trasplante, así como con la complejidad de la intervención quirúrgica en un medio potencialmente contaminante, con el tratamiento inmunosupresor y con los dispositivos invasores de monitorización.

Los principales factores de riesgo incluyen la edad menor de un año, peso menor de 10 Kg, transfusión masiva de hemoderivados, tipo de injerto, duración total de la cirugía, tiempo de isquemia fría, rechazo, reintervenciones, retrasplantes, accesos vasculares, malla de Goretex®, ventilación mecánica prolongada, tipo de inmunosupresión, tiempo de estancia, así como el estado del donante de órganos.

La frecuencia de los diferentes tipos de infección varía a lo largo del postoperatorio, siendo las más frecuentes:

1<sup>a</sup>. Bacterianas en la primera-segunda semana del postrasplante: bacteriemia asociada a catéter e infección intraabdominal, infección de herida quirúrgica, infección pulmonar (más evidente en los pacientes menores de un año y con mayor tiempo de ventilación mecánica), e infección urinaria.

2<sup>a</sup>. Levaduras-virus a partir de la tercera- cuarta semana del postoperatorio.

Los microorganismos involucrados en la infección en el periodo considerado temprano (primer mes) son las bacterias Grampositivas (*Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*) y en menor grado microorganismos Gramnegativos (*Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*) y anaerobios; seguidos de levaduras (*Candida albicans*). La infección por hongos filamentosos (*Aspergillus spp.*) en los pulmones es rara, mas allá del primero-segundo mes y alcanza una mortalidad del 90%-100%. La infección primaria, reactivación o reinfección por virus del tipo CMV, virus de Epstein-Barr, herpes simple, virus varicela zoster, herpesvirus hominis 6,7 y 8, se manifiestan de la octava semana a los 6 -12 meses.



## H. Complicaciones médicas del injerto hepático

**TABLA 7. Complicaciones médicas del injerto hepático**

Disfunción-fallo primario del injerto

Síndrome colestático inespecífico

Rechazo: Hiperagudo o humoral

Agudo o celular

Crónico o ductopénico o vascular

### 1. Disfunción primaria del Injerto

Desde este concepto se engloban todas aquellas situaciones en las que existe una mala función del injerto hepático desde el momento en el que se realiza el trasplante. Su diagnóstico se logra una vez han sido descartadas otras posibles causas de disfunción (vasculares, inmunológicas-rechazo, etc). Conceptualmente se diferencian dos situaciones: la disfunción primaria y la no función o fallo primario (Garcia et al <sup>89</sup>, Diaz et al <sup>92</sup>).

Clínicamente el fallo primario del injerto se traduce en una situación de fallo hepático con encefalopatía progresiva, sangrado por coagulopatía, y sus correspondientes complicaciones hemodinámicas, renales. El único tratamiento para el fallo primario del injerto es el retransplante urgente (Brown et al <sup>93</sup>).

Ante la sospecha de una posible disfunción primaria del injerto se debe intentar siempre el tratamiento con prostaglandina E1, para intentar mejorar la microcirculación hepática.

### 2. Síndrome colestático inespecífico

Representa el cuadro de colestasis, por lo general grave, que se produce a partir del tercer día postoperatorio y en ausencia de otras posibles causas que lo puedan justificar. Se atribuye el origen a la lesión producida por la isquemia sobre el canalículo biliar.

### 3. Rechazo

Se define como la situación en la que el sistema inmune del receptor reacciona frente a los antígenos del órgano donante ocasionando la lesión de éste. Supone una de las causas más comunes de disfunción del injerto hepático, y de la pérdida de éste a largo plazo. El conocimiento de los mecanismos del rechazo y una estrecha monitorización de los niveles de los inmunosupresores pueden ser esenciales en la disminución de su frecuencia (Kenechtle et al <sup>94</sup>).

Se pueden clasificar los episodios de rechazo en (Diaz C et al <sup>92</sup>, Wiesner et al <sup>95</sup>):

- Rechazo hiperagudo o humoral
- Rechazo agudo o celular
- Rechazo crónico, vascular o ductopénico

#### Rechazo hiperagudo o humoral

Excepcional en el trasplante hepático. Habitualmente se produce en las primeras horas postrasplante aunque también puede hacerlo dentro de los primeros siete días, incluso tras un periodo de función normal del injerto. Está mediado por una reacción humoral (anticuerpos) frente al injerto. Clínicamente se manifiesta como un fallo hepático grave, habitualmente en las primeras horas tras el trasplante.

#### Rechazo agudo o celular

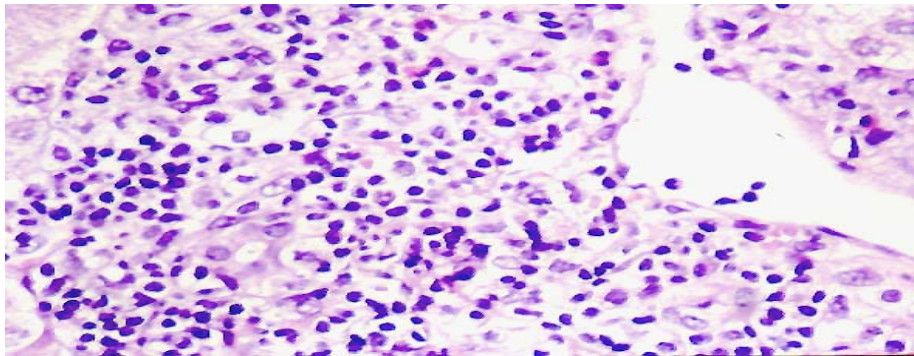
Forma de rechazo más frecuente en el trasplante hepático. De forma habitual se desarrolla dentro del primer mes postrasplante, pero puede hacerlo en cualquier momento de la evolución.

La presentación clínica es inespecífica. Pueden presentar fiebre, malestar, decaimiento, anorexia, dolor abdominal, signos clínicos de disfunción hepática como ictericia y coluria o permanecer asintomáticos.

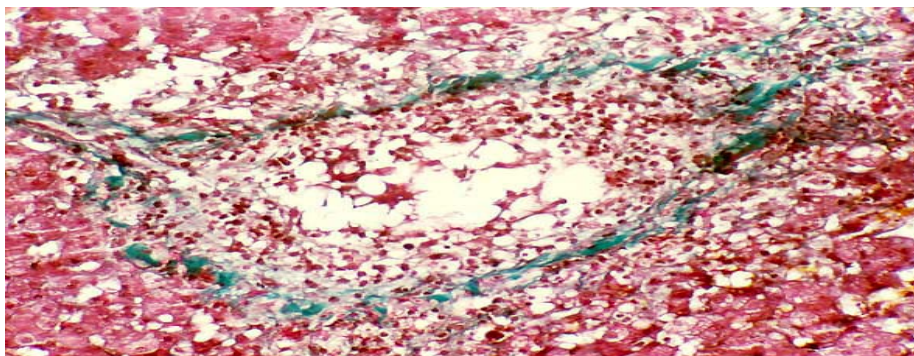
El diagnóstico es siempre histológico y se requiere la presencia de al menos dos de estos tres hallazgos, junto con la evidencia bioquímica de lesión hepática:

- a) el daño inmune mediado por células consiste en la inflamación portal (linfocitos activados, neutrófilos y frecuentemente eosinófilos) (**figura 19**).
- b) La endotelitis (linfocitos adheridos al endotelio de las ramas venosas con infiltración de la capa íntima) (**figura 20**).
- c) la inflamación no supurativa (ductulitis) del conductillo biliar (**figura 21**).

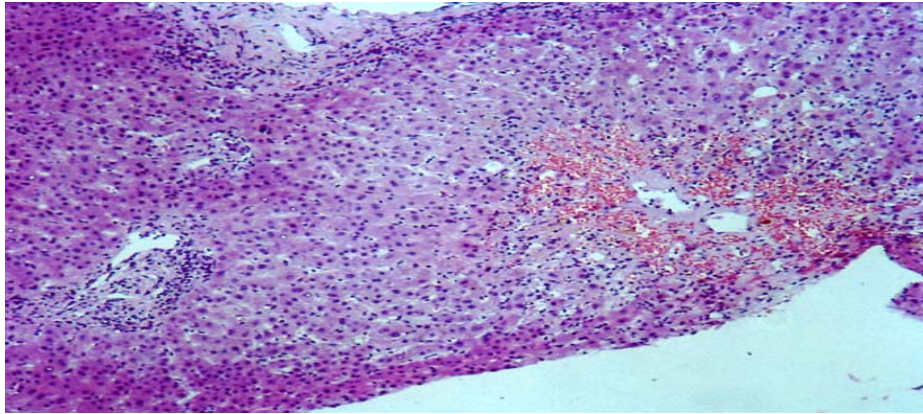
Se establecen tres diferentes grados (leve, moderado o severo) basándose en la intensidad de la inflamación portal y lobular y en la presencia o no de necrosis centrolobulillar.



**FIGURA 19.** Alteraciones histológicas del rechazo agudo (vease texto).



**FIGURA 20.** Alteraciones histológicas del rechazo agudo (vease texto).



**FIGURA 21.** Alteraciones histológicas del rechazo agudo (vease texto).

### Rechazo Crónico, Ductopenico o Vascular

Definido histológicamente por una pérdida progresiva de conductos biliares interlobulares y una arteriopatía con obliteración de las ramas medianas y grandes de la arteria hepática. El mecanismo de lesión resultaría de la suma de un compromiso en la vascularización de los conductillos biliares (que es básicamente arterial) con la agresión inmunológica como factor asociado a su lesión. El diagnóstico es histológico.

## I. Complicaciones quirúrgicas del injerto hepático

<b>TABLA 8. Complicaciones quirúrgicas</b>
Trombosis de la arteria hepática
Trombosis de la vena porta
Trombosis o estenosis de la vena cava
Complicaciones biliares (fístula, estenosis biliar)
Hemorragia postoperatoria
Otras complicaciones (hematoma o bilioma, perforación intestinal).

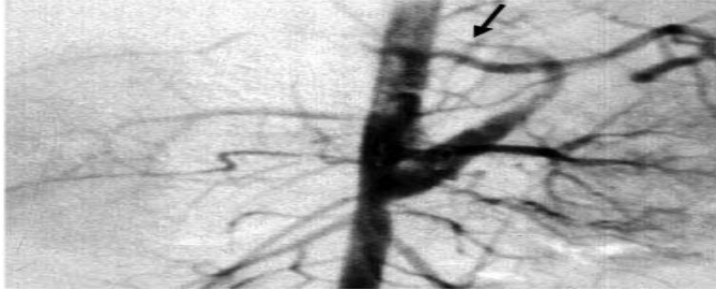
## 1. Trombosis de la arteria hepática

Supone la complicación quirúrgica más grave, que obliga a retrasplante urgente precoz. Se consideran factores de riesgo la edad del receptor (receptores con peso menor de 15Kg), la utilización de injertos hepáticos enteros en receptores pequeños, el tiempo de isquemia prolongado, o el aumento de la resistencia intrahepática al flujo arterial ( p.ej., rechazo agudo)( Bekker et al <sup>96</sup>, Duffy et al <sup>97</sup>).

Su incidencia ha disminuido con el uso de injerto reducido en sus distintas variantes (donante cadáver, donante vivo y splits), debido al mayor diámetro de los vasos, pero su frecuencia todavía está entre 7% a 10% de los trasplantes hepáticos (Martin et al <sup>98</sup>, Rela et al <sup>99</sup>) aun que, en algunos trabajos se refleja hasta 33% de incidencias (Kalayoglu et al <sup>100</sup>, Tzakis et al <sup>101</sup>).

La trombosis está relacionada con el mayor número de suturas arteriales y su complejidad, con el menor calibre, y por la disminución del flujo o aumento de la resistencia en situaciones como el rechazo. La trombosis más precoz, y por tanto más grave, se manifiesta como una insuficiencia hepática aguda, con encefalopatía que obliga a retrasplante urgente. Hay formas más tardías y atípicas con una menor intensidad de síntomas que pueden manifestarse por la infección consiguiente o por alteraciones o fístula en la vía biliar, etc (Brown et al <sup>93</sup>).

Ante la sospecha de trombosis, se realiza estudio con ecografía- doppler y si no se visualiza el flujo arterial, debe hacerse resonancia por angiografía o, incluso, confirmar con arteriografía. Si es favorable se puede realizar trombectomía y reconstrucción arterial. El desarrollo de técnicas de microcirugía para la reconstrucción de la arteria hepática ha tenido sus beneficios (Shackleton et al <sup>102</sup>). Esto sólo es posible cuando el diagnóstico es muy temprano, porque cuando ya se ha producido una lesión hepática irreversible el único tratamiento posible es el retrasplante urgente.



**FIGURA 22.** Arteriografía que muestra trombosis de la artería hepática.

## 2. Trombosis de la vena porta

Menos frecuente que la anterior (2 - 3,2%). El riesgo aumenta si el paciente pretrasplante tiene un flujo portal muy hipoplásico e invertido, con hipertensión portal grave, como ocurre en pacientes con atresia extrahepática (Brown et al <sup>93</sup>, Koneru et al <sup>103</sup>). En éstos, su expresión clínica es menor, dado que las colaterales mantienen un aceptable flujo hepático. La expresión clínica depende también del momento de trombosis, siendo más grave cuanto más temprana. En estos casos obliga a retrasplante urgente. En los casos tardíos puede comportarse como una hipertensión prehepática, con ascitis, sangrado, hiperesplenismo, etc., y hay que plantearse cirugía derivativa portosistémica. La trombosis suele producirse en la zona de la anastomosis quirúrgica. El diagnóstico se puede realizar por ecografía- doppler, angiorrsonancia, etc (Zanotelli et al <sup>104</sup>).

## 3. Trombosis o estenosis de la vena cava

Es más frecuente la estenosis, y se presenta generalmente en el lugar donde se ha realizado la anastomosis (cava inferior supra y/o infrahepática). Según esto, la sintomatología será con alteración renal y edemas en la afectación de la vena cava infrahepática, o ascitis y derrame pleural derecho como datos fundamentales en la de la cava suprahepática. El diagnóstico se realiza por ecografía. En los casos de estenosis debe intentarse la angioplastia percutánea con balón.

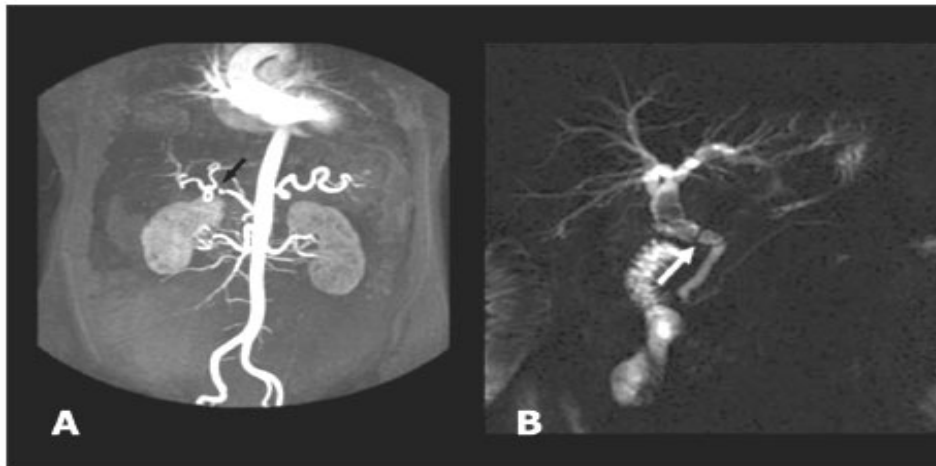
#### 4. Complicaciones Biliares

Es considerado el “talón de Aquiles” del trasplante hepático y su incidencia se ha reducido de manera considerable en los últimos años, fundamentalmente debido a la mejor preservación de los injertos y a la mejoría de la propia técnica quirúrgica (Calne et al <sup>105</sup>). Actualmente presenta una incidencia en niños de 10% -15%( Lopez-Santamaria et al <sup>106</sup>). En algunas series se relata hasta un 30% de complicaciones biliares, dependiendo del tipo de injerto utilizado (Yersiz et al <sup>107</sup>, Heffron et al <sup>108</sup>, SunKu et al <sup>109</sup>).

El desarrollo de esta patología se ha vinculado con distintas circunstancias, como el tiempo de isquemia prolongado, los episodios de rechazo agudo, el rechazo crónico, la incompatibilidad ABO, la edad avanzada del receptor, la lesión de preservación o la infección por citomegalovirus (CMV). Pero la más representativa entre todas, es la trombosis de la arteria hepática. Esto se justifica, porque tras el implante del hígado, la vía biliar del injerto depende exclusivamente de la irrigación que proviene de ramas de la arteria hepática, de ahí que las complicaciones biliares resulten obligadas cuando el flujo arterial se ve comprometido por la existencia de trombosis (Lopez-Santamaria et al <sup>106</sup>).

En la mayoría de las ocasiones, están relacionadas con problemas técnicos en la anastomosis biliar (colédoco-colédoco o hepático-yeyunostomía) o con isquemia de la vía biliar (favorecida por la deficiente vascularización del colédoco terminal), durante tiempos de isquemia prolongados o por reducción del flujo arterial. En algunos casos es debido a injertos reducidos, que en su superficie de corte se produce salida de bilis que se acumula y sale por los drenajes.

Las complicaciones más frecuentes son la fístula y la estenosis biliar.



**FIGURA 23. A.** Angiografía por resonancia nuclear magnética en donde se observa la estenosis a nivel de la anastomosis en la arteria hepática común (flecha negra). **B.** Colangiografía por resonancia magnética en donde se observa la estenosis anastomótica de la vía biliar (flecha blanca) del mismo paciente.

- Fístula biliar: suele producirse precozmente, en las primeras semanas postrasplante. El cuadro clínico depende de la cuantía del escape biliar, de la permanencia de drenajes abdominales para eliminarlo al exterior o de la existencia de adherencias que lo encapsulen. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos (aparición de bilis en los drenajes), ecográficos o tras la realización de colangiografía. Si no es de gran cantidad se puede mantener actitud conservadora, con drenaje de salida y protección antibiótica amplia, debido al riesgo infeccioso. Cuando es muy amplia o se acompaña de síntomas de peritonitis biliar es necesario reoperar.

- Estenosis biliar: se manifiesta más tardíamente que las fístulas. En general, suele localizarse en la zona de la anastomosis biliar (**figura 23**) y ser expresión de un trastorno isquémico de la vía biliar, hecho que es más evidente cuando se trata de estenosis múltiples y dilataciones segmentarias del árbol biliar. Clínicamente puede aparecer como un cuadro colestático o episodios de colangitis de repetición. El tratamiento suele ser dilatación tras colangiografía percutánea y colocación de un drenaje interno - externo, aunque a veces esto no es suficiente y pueden precisar retrasplante.



## **J. Hemorragia postoperatoria**

Es una complicación frecuente y de origen multifactorial (coagulopatía, fibrinólisis y déficit funcional plaquetario) y potencialmente muy grave por posibles consecuencias hemodinámicas sobre la perfusión del injerto hepático y del riñón, y con la posibilidad de infecciones bacterianas-fúngicas (sobreinfección de los hematomas) o virales (por politransfusión). Es de igual manera, la principal causa de reintervención en las primeras 48 horas postrasplante. El diagnóstico es sencillo y se realiza con la cuantificación de las pérdidas hemáticas a través de los drenajes, la caída del hematocrito, la repercusión hemodinámica o sobre la diuresis y la distensión abdominal (Brown et al <sup>93</sup>).

## **K. Otras complicaciones**

### **1. Hematoma o bilioma**

La formación de hematoma o bilioma sobre la superficie de corte de injertos hepáticos reducidos puede ser frecuente. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos de fiebre por sobreinfección o abscesificación, una discreta disfunción del injerto o cierto grado de irritación pleural con derrame recidivante (Delgado et al <sup>3</sup>).

### **2. Perforación intestinal**

Se puede producir perforación intestinal en el 6% de los trasplantes hepáticos. Está relacionada con intervenciones previas, tratamiento con esteroides, infecciones virales y desnutrición. Su incidencia está aumentada en los niños con atresia biliar que tuvieron Y de Roux previa al trasplante. En los pacientes inmunodeprimidos puede pasar inadvertido hasta el momento de iniciar la tolerancia digestiva (Shaked et al <sup>110</sup>, Vilca Melendez et al <sup>111</sup>).

## **VI. SEDACIÓN Y ANALGESIA**

El trasplante mejora la función hepática en la inmensa mayoría de los pacientes, pero en el postoperatorio inmediato seguirán persistiendo alteraciones patológicas importantes, que conviene tener en cuenta al pautar la sedación y la analgesia en estos pacientes. En todo paciente crítico también cambian los parámetros farmacocinéticos (volumen de distribución, aclaramiento y vida media), un factor más a considerar en las pautas de sedación y analgesia (Goded et al <sup>112</sup>, Gregory et al <sup>113</sup>).

En la disfunción hepática, para evitar toxicidad hepática y/o acumulación con problemas de sobredosis, hay que emplear preferentemente fármacos de metabolismo extrahepático. Por otra parte, es preferible emplear fármacos con un aclaramiento plasmático rápido, para que su retirada permita la valoración neurológica en la mayor brevedad posible. Los fármacos analgésicos y sedantes de mayor empleo en el postoperatorio inmediato que cumplen estos criterios son: en el grupo de los mórnicos, el Remifentanilo, debido a su metabolismo plasmático y a que proporciona a un nivel excelente de analgesia y sedación, y en el grupo de las benzodiazepinas, el Midazolam, debido a su vida media corta. Es importante recordar que, el Midazolam, la vida media se alarga en pacientes críticos, pudiendo llegar hasta el doble respecto a sujetos adultos sanos.

## **VII. TRATAMIENTO POSTOPERATORIO**

### **A. Inmunosupresión**

El tratamiento inmunosupresor es la clave para conseguir la supervivencia del injerto y del paciente. Solamente en 1978 con la disponibilidad de un nuevo fármaco potente, la Ciclosporina (CsA), se pudo conseguir el éxito de los trasplantes y la proliferación de esta técnica en todo el mundo. Otro fármaco

inmunosupresor, el Tacrolimus, marcó desde su introducción en 1989 un gran avance para la supervivencia (Jara et al <sup>114</sup>).

Las estrategias de inmunosupresión han tenido grandes diferencias entre países y centros universitarios y hospitalarios, aunque actualmente son más uniformes. Los pilares fundamentales de la inmunosupresión son los fármacos inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina o Tacrolimus). La incorporación de nuevos fármacos, como Rapamicina (Sirolimus), Micofenolato Mofetilo y anticuerpos antirreceptor de la IL-2 (Basiliximab o Daclizumab), permite opciones alternativas (asociados a un anticalcineurínico y esteroide) de inmunosupresión primaria en pacientes de alto riesgo o permite sustituir a los inhibidores de calcineurina en pacientes con insuficiencia renal o si hay signos de toxicidad graves con los fármacos convencionales (Pillai et al <sup>115</sup>, Tredger et al <sup>116</sup>).

La inmunosupresión tiene como objetivo mantener el paciente trasplantado libre de rechazo, y minimizar los posibles efectos secundarios como la toxicidad y los riesgos de infecciones y tumores que este tipo de fármacos conllevan. Para ello, son fundamentales mantener los niveles en sangre de los fármacos utilizados dentro de los rangos terapéuticos establecidos y la cuidadosa vigilancia de la aparición de posibles complicaciones de este tipo de tratamiento.

## 1. Corticoides

En los trasplantes de hígado, los esteroides son empleados para la inducción y mantenimiento de la inmunosupresión. Estos fármacos son agentes efectivos para disminuir la incidencia del rechazo del injerto. Tienen un acción inmunosupresora no selectiva y antiinflamatoria. Inhiben la activación linfocitaria bloqueando la liberación de las IL-1 y 6 (necesarias para la activación linfocitaria) por parte de los macrófagos, e inhibiendo la liberación de IL-2 por los precursores de los linfocitos T maduros. Su efecto antiinflamatorio radica en la capacidad de bloquear las respuestas quimiotácticas, reducir la migración de monocitos y neutrófilos a los lugares de inflamación, prevenir la liberación de eicosenoides, por lo que restauran la integridad vascular (Jara et al <sup>114</sup>, Gillis et

al <sup>117</sup>). Con respecto a la pauta de tratamiento, se han utilizado dosis diferentes según han ido evolucionando los programas de trasplantes. Así, se han administrado a dosis altas o bajas desde el momento del trasplante y se han retirado tempranamente en semanas o después de 3 a 6 meses postrasplante (Jara P et al <sup>114</sup>).

## 2. Inhibidores de la calcineurina

Estas drogas actúan en el estadio inicial, tras la señalización del receptor de células T, mediante la formación de un complejo con sus proteínas receptoras (ciclofilina para la CsA, FK BP para el Tacrolimus). El complejo inmunofilina – fármaco se une competitivamente e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina y, así, impide la defosforilación del factor nuclear de la célula T activada (Liu et al <sup>118</sup>, Faulds et al <sup>119</sup>).

### Ciclosporina (CsA)

La CsA es un endecapéptido cíclico obtenido del hongo *Tolipocladium inflatum*. Tiene un receptor intracelular denominado ciclofilina. El complejo CsA – ciclofilina se une a la calcineurina e inhibe su actividad fosfatasa. El mecanismo inmunosupresor es, por tanto, el mismo que en el caso del tacrolimus. La mayor potencia del tacrolimus (10 veces más *in vivo* y 100 veces más *in vitro*) se debe a la mayor afinidad de su complejo con FK BP – 12 por la calcineurina.

Se inicia en las primeras horas del postoperatorio a dosis de 15 mg/Kg/día (10 mg/Kg/día en mayores), repartido en dos tomas. La medición del nivel del fármaco en sangre permite ajustar las dosis, ya que existe una importante variabilidad en la absorción entre individuos y, como en el caso del tacrolimus, la eliminación se realiza por metabolización por parte del citocromo P450 y, por lo tanto, se modifica según la función del injerto (Lindholm et al <sup>120</sup>, Cantarovich et al <sup>121</sup>).

**TABLA 10.** Protocolo de inmunosupresión en trasplante hepático infantil.

**PROTOCOLO INMUNOSUPRESIÓN - PAUTA CON CICLOSPORINA**

- CICLOSPORINA NEORAL: 10 - 15mg/Kg/día en 2 dosis (vía oral).

Niveles en sangre: 250 - 350 ng/ml (primeras 2<sup>a</sup> semanas)

200 - 300 ng/ml (3<sup>a</sup>-12<sup>a</sup> semanas)

150 - 200 ng/ml (4<sup>o</sup>-12<sup>o</sup> mes)

100 - 150 ng/ml (posteriormente)

- METILPREDNISOLONA: 10 mgr/kg iv intraoperatorio. Posteriormente, 2 mgr/kg/día primera semana, con descenso progresivo hasta 0,5 mgr/kg/día.
- AZATIOPRINA: 1,5 - 2mg/Kg/día IV en 1 dosis (retirada a los 3 meses).

### Tracolimus

Es un macrólido aislado de un hongo (*Streptomyces tsukubaensis*) y tiene una acción similar a la ciclosporina (inhibe la activación de linfocitos T e inhibe la síntesis de citoquinas). Su administración se inicia desde el primer día postrasplante a dosis de 0,3 mg/Kg/día en niños (0,15 mg/Kg/día en pacientes mayores), dividida cada 12 horas, vía oral o a través de sonda nasogástrica. Debe medirse el nivel del fármaco en sangre todos los días en la primera semana, corrigiendo la dosis si se precisase para lograr los niveles deseados (McDiarmid et al <sup>122</sup>).

**TABLA 11.** Protocolo de inmunosupresión en trasplante hepático infantil.

**PROTOCOLO INMUNOSUPRESIÓN - PAUTA CON TACROLIMUS**

- TACROLIMUS: 0,15 - 0,3 mgr/kg/día vo en 2 dosis

Niveles en sangre: 10 - 20 ngr/ml (1<sup>a</sup>-2<sup>a</sup> semana)

10 - 15 ngr/ml (3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> semana)

5 - 15 ngr/ml (2<sup>o</sup>-3<sup>o</sup> mes)

5 - 10 ngr/ml (posteriormente)

- METILPREDNISOLONA: 10 mgr/kg iv intraoperatorio. Posteriormente, 2 mgr/kg/día primera semana, con descenso progresivo hasta 0,5 mgr/kg/día.

Efectos adversos de los inhibidores de la Calcineurina

La comparación del tratamiento con CsA o con Tacrolimus es favorable a Tacrolimus en el aspecto físico, ausencia de hipertriosis, de hiperplasia gingival y de hipercolesterolemia. Además, la hipertensión arterial, en un seguimiento a medio y a largo plazo, aparece en un 3 - 5%, y la necesidad de terapia esteroidea es menor. El efecto del descenso del filtrado glomerular es similar para los dos fármacos. Con Tacrolimus, un 75% de los niños necesita suplementos de magnesio y un 30% precisa bicarbonato debido a la acidosis tubular. Menos de 5% de los niños pueden presentar alopecia, anorexia o alteraciones neurológicas (temblor, crisis) (Jara et al <sup>114</sup>).

## Azatioprina (AZA)

Es un imidazol derivado de la 6 mercaptopurina (6 - MP). Actúa bloqueando la síntesis de ADN y ARN, inhibiendo la proliferación y diferenciación de los linfocitos B y T. Habitualmente se combina con otros agentes inmunosupresores. Uno de sus beneficios principales es que permite reducir dosis de esteroides. Se administra por vía oral a 1 - 2 mg/kg/día, en una sola toma, controlándose las dosis según los recuentos de leucocitos y plaquetas. Tiene como efectos adversos la supresión de la médula ósea, la hepatotoxicidad, la toxicidad gastrointestinal, la alopecia y la fragilidad de la piel (Von Rosensteil et al <sup>123</sup>).

## 4. Otros inmunosupresores

Anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados antireceptores de IL-2.

Actualmente hay dos antagonistas de IL- 2R disponibles; Basiliximab (anticuerpo monoclonal quimérico) y Daclizumab (anticuerpo monoclonal humanizado). Su empleo se caracteriza por la ausencia de toxicidad y efectos adversos. Actualmente los antagonistas de IL -2 se están empleando cada vez más, dentro de protocolos de ahorro de anticalcineurínicos en pacientes con insuficiencia renal y también en los pacientes cuya enfermedad de base que les llevo al trasplante es más proclive a presentar rechazo ( hepatitis autoinmune, retrasplante en rechazo crónico)( Asensio et al <sup>124</sup>, Schuller et al <sup>125</sup>).

## Micofenolato mofetilo (MMF)

El MMF es más eficaz que la AZA en la prevención del rechazo usado en combinación con los inhibidores de la calcineurina en inmunosupresión primaria. La evidencia clínica y experimental sugiere que el MMF puede ser una terapia eficaz en el rechazo crónico. Actualmente, el MMF se investiga como agente que permite reducir o suspender los inhibidores de la calcineurina en

pacientes que tienen toxicidad renal significativa (Chardot et al <sup>126</sup>, Evans et al <sup>127</sup>).

## 5. Modelos de inmunosupresión postrasplante

Los modelos actuales para la inmunosupresión primaria consisten en el uso de Tacrolimus más esteroides o de Ciclosporina para microemulsión más esteroides, esta última pauta complementada en los tres primeros meses con Azatioprina. La pauta basada en Tacrolimus resulta muy adecuada para niños y jóvenes, ya que no causa hiperplasia ni hipertricosis (Frauca et al <sup>128</sup>, Tredger et al <sup>129</sup>).

En el Hospital Infantil La Paz, nuestro equipo, utiliza la doble terapia con Tacrolimus y esteroides.

## B. Tratamiento antibiótico

Se realiza en nuestro medio, un tratamiento antibiótico profiláctico con Aztreonam más Vancomicina, retirándolos en un lapso de 48 - 72 horas. En situaciones de compromiso intestinal previo o alta contaminación abdominal en el acto quirúrgico, puede estar indicada una cobertura de flora anaeróbica (Metronidazol) (Delgado et al <sup>2</sup>).

La profilaxis del *Pneumocystis carini* se hace a partir de la tercera semana con Cotrimoxazol.

La necesidad de reoperación postrasplante, retrasplantes, hemodiálisis, HFVVC, múltiples pautas de antibióticos, así como el implante de malla de Goretex® para la ampliación de la pared abdominal, son indicativos para la administración de una profilaxis antifúngica (Anfotericina B liposomal), con el fin de prevenir la infección por levaduras (Wiesner et al <sup>130</sup>).

El tratamiento empírico (terapia anticipada) del CMV se realiza a partir de las 24 -48 horas postrasplante en todos los pacientes, con Ganciclovir, pero su eficacia es por poco tiempo (Davison et al <sup>131</sup>).

## C. Otros tratamientos

La profilaxis para trombosis vascular, hemorragia digestiva y la pauta de descontaminación intestinal se verifica en la **tabla 12**.



**TABLA 12.** Protocolo de tratamiento del trasplante hepático en niños.

**PROTOCOLO TRATAMIENTO TRASPLANTE HEPÁTICO EN NIÑOS.**

**PROFILAXIS ANTI-INFECCIOSA.**

- **INFECCIÓN PERIOPERATORIA (5-7 días)**  
Vancomicina 40 mgr/kg/día iv en 4 dosis.  
Aztreonan 40 mgr/kg/día iv en 4 dosis.
  
- **DESCONTAMINACIÓN INTESTINAL (3 semanas)**  
Tobramicina: 5 mgr/kg/día vo en 4 dosis.  
Nistatina: 100.000 UI/kg/día vo en 4 dosis.
  
- **INFECCIÓN VIRAL**  
Ganciclovir: 10 mgr/kg/día en 2 dosis. Duración según seropositividad pretrasplante CMV-VEB de donante y receptor.
  
- **PNEUMOCYSTIS CARINII:**  
Cotrimoxazol 5 mgr/kg/día en 2 dosis a partir de la 3<sup>a</sup> semana.
  
- **ANTIFÚNGICOS (Sí Goretex®)**  
Ambisome 3 mgr/kg/día iv (hasta retirada de Goretex®)

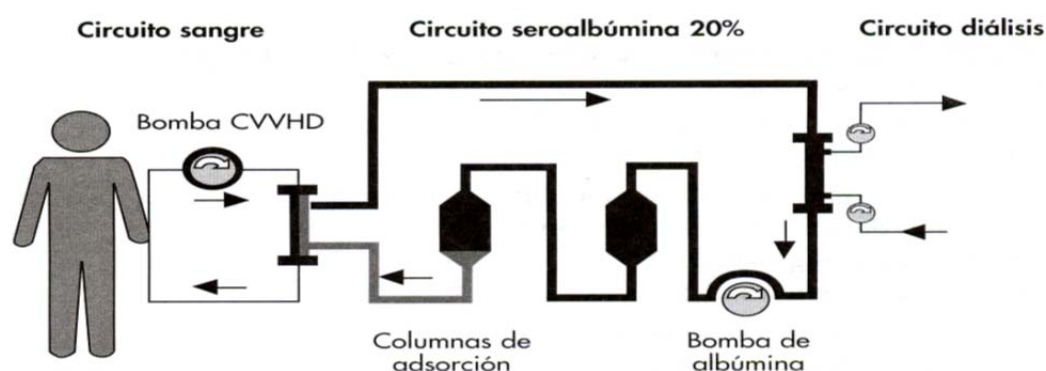
**OTROS TRATAMIENTOS**

- **PROFILAXIS TROMBOSIS VASCULAR**  
Heparina: 300 U/Kg/día (perfusión continua). Posteriormente AAS o dipyridamol (3 – 5mg/Kg/día PO) durante 2 meses.
  
- **PROFILAXIS HEMORRAGIA DIGESTIVA**  
Ranitidina; 6 mg/Kg/día IV en 4 dosis(máximo:50 mg/dosis)

## VII. TECNICAS AUXILIARES

### A. El sistema MARS®

El MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) es una terapia de soporte hepático extracorpóreo con función de detoxificación, basada en el carácter de las sustancias lipofílicas especialmente unidas a la albúmina, que es utilizado en la actualidad en pacientes con insuficiencia hepática severa, aguda o crónica descompensada. Además, se ha demostrado su eficacia en el control del prurito resistente al tratamiento médico de la cirrosis biliar primaria (Stange et al <sup>132</sup>, Stange et al <sup>133</sup>, Stange et al <sup>134</sup>).



**FIGURA 24.** Esquema de funcionamiento del MARS (Figura cortesía de la Dr. Paloma Dorao Martínez-Romillo, médica adjunta de la UCIP del Hospital Infantil La Paz, Madrid).

El sistema MARS® consta de un circuito que contiene 600ml de albúmina humana al 20%; esta albúmina es utilizada como sustancia dializante, que puesta en contacto con la sangre del paciente a través de una membrana de alta permeabilidad, consigue el intercambio de las sustancias tóxicas transportadas por la albúmina. La solución de albúmina se depura de moléculas hidrosolubles mediante diálisis convencional, y posteriormente se regenera a través de su paso por una columna de carbón activo y otra de resina de intercambio aniónico (**Figura 24**). En el fallo hepático se acumulan en el organismo una serie de sustancias; el citado tratamiento es de elección porque las sustancias que provocan el deterioro en el paciente no son eliminadas mediante técnicas de

diálisis convencionales.



**FIGURA 25.** Técnica de MARS utilizada en un paciente con un enfermedad hepática.

## **B. Otras técnicas de depuración**

Antes de disponer del MARS® se utilizaron otros medios de depuración extrarenal, principalmente las técnicas de diálisis peritoneal y hemodiálisis y más recientemente las técnicas de hemofiltración venovenosa.

Actualmente, en muchas UCIPs que no disponen del MARS® se siguen utilizando las técnicas de hemofiltración venovenosa continua (HFVVC). En el decir de muchos autores estas técnicas también son útiles hoy en día como medios de depuración en el fallo hepático. Sus ventajas son obvias por la mayor simplicidad de la técnica y la mayor disponibilidad de las mismas, prácticamente en todas las UCIPs y además, tener un coste económico muy inferior al MARS®.



## **HIPÓTESIS DEL TRABAJO**



## **HIPÓTESIS DEL TRABAJO**

El trasplante hepático constituye una terapéutica muy eficaz para el tratamiento del niño con enfermedad hepática terminal, con enfermedad metabólica de origen hepático y para algunos tumores hepáticos que no hayan metastizado fuera del hígado.

Su realización en los niños es una realidad asistencial con magníficos resultados en hospitales con equipos multidisciplinarios dedicados a este tipo de trasplantes.

Se puede realizar con injerto procedente de cadáver o de donante vivo. La escasez progresiva de donaciones de injerto de cadáver, por el descenso de la patología traumática en los niños, hace que cada vez adquiera mayor protagonismo la donación del injerto procedente de donante vivo. El trasplante hepático procedente de donante vivo exige técnicas de trasplante segmentario.

El Hospital Infantil La Paz es pionero en España en los trasplantes hepáticos de todo tipo y realiza prácticamente el 50% de todos los trasplantes hepáticos pediátricos de nuestro país.

### **NUESTRAS HIPÓTESIS** de trabajo postulan que:

**1ª.** El trasplante hepático con injerto procedente de cadáver tiene una evolución con una incidencia de complicaciones aceptable durante el post – operatorio inmediato en UCIP; y que esta incidencia puede ser reducida con las medidas de prevención que emanan de la progresiva experiencia del equipo.

**2ª.** Que los retrasplantes hepáticos tiene un mayor número de complicaciones quirúrgicas y médicas que los primeros trasplantes, pero que éstas igualmente pueden ser disminuidas mediante acciones de prevención médicas y quirúrgicas.

**3ª.** Que el trasplante hepático con injerto de donante vivo es una técnica perfectamente viable y con magnífica evolución en los niños trasplantados.

De confirmarse estos hechos, el equipo multidisciplinar podría mejorar los resultados obtenidos hasta la fecha y la eficacia de sus actuaciones y en concreto, el Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos podría establecer normas y protocolos de mejora en el tratamiento del post – operatorio inmediato del trasplante hepático en niños.



## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**



## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Para poder demostrar nuestra hipótesis de trabajo diseñamos un estudio con los siguientes **OBJETIVOS**:

**1<sup>a</sup>.** Conocer los datos de una serie de niños sometidos a trasplante hepático desde el 15/01/1999 hasta 31/12/2009. En este grupo describir las características antropométricas, la patología de base, las técnicas quirúrgicas y el postoperatorio inmediato durante su estancia en cuidados intensivos pediátricos, con las complicaciones quirúrgicas y médicas que hayan tenido lugar.

**2<sup>a</sup>.** Valorar si estas complicaciones pueden ser detectadas precozmente y disminuidas en sus incidencias de acuerdo a las intervenciones asistenciales efectuadas en los tratamientos, tanto médicos como quirúrgicos.

**3<sup>a</sup>.** Valorar las diferencias que se produzcan entre los primeros trasplantes hepáticos y los retrasplantes en los aspectos quirúrgicos y postoperatorios inmediatos en la UCIP, para poder establecer pautas de mejora en las actuaciones terapéuticas adecuadas a cada una.

**4<sup>a</sup>.** Valorar las diferencias que se produzcan entre los trasplantes hepáticos en niños con injerto procedente de cadáver con respecto a los injertos procedentes de donante vivo, en los aspectos quirúrgicos y post-operatorios inmediatos en servicio de CIP, para poder establecer pautas de mejora en las actuaciones terapéuticas adecuadas a cada una.

**5<sup>a</sup>.** Valorar las diferencias que se produzcan en los trasplantes hepáticos totales, segmentarios y reducidos en los aspectos quirúrgicos y post-operatorios inmediatos en el Servicio de CIP, para poder establecer pautas de mejora en las actuaciones terapéuticas adecuadas a cada una.



## **PACIENTES Y MÉTODOS**



# **PACIENTES Y MÉTODOS**

## **I. DISEÑO**

Estudio de cohorte retrospectivo de una serie de pacientes pediátricos de trasplante hepático recopilados desde 15/01/1999 hasta 31/12/2009, en el Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid.

## **II. POBLACIÓN Y MUESTRA**

### **A. Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos**

Este estudio se ha realizado en el Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital Infantil Universitario La Paz. Se trata de un hospital terciario, adscrito a la Universidad Autónoma de Madrid.

La UCIP del Hospital La Paz es un Servicio polivalente, con 35 años de experiencia, que atiende a niños desde 1 mes de vida hasta 16 años, y comprende toda la patología médica crítica del paciente pediátrico (tanto del niño previamente sano, como del niño con enfermedad crónica -hepática, gastrointestinal, cardíaca, neumológica, neurológica, nefro-urológica, inmunodeficiencias, oncológica y reumatológica, etc) y quirúrgica de determinados pacientes de alto riesgo: patología cardiovascular, patología compleja del aparato digestivo y alguna patología neuroquirúrgica; así como el postoperatorio del trasplante hepático, intestinal, renal, cardíaco y multivisceral, y las complicaciones críticas que puedan sufrir estos pacientes una vez superado el periodo postoperatorio inmediato.

La UCIP es dividida en 4 boxes con 16 puestos. En uno de los boxes existen 2 salas de aislamiento estricto, con 4 puestos de asistencia intensiva pediátrica para pacientes inmunodeprimidos, especialmente pacientes trasplantados.

Dispone de una plantilla fija de 10 pediatras, y otros 3 de apoyo, todos ellos especialistas en Cuidados Intensivos Pediátricos. Anualmente forma entre 3 y 4 nuevos especialistas en la Subespecialidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, y trimestralmente recibe entre 4 y 6 Residentes de Pediatría, tanto del Hospital Infantil Universitario La Paz, como procedentes de otros Hospitales de toda España, como parte de su participación en el programa de formación de los nuevos Especialistas en Pediatría. Además, recibe de forma regular a un número variable de asistentes voluntarios, principalmente especialistas en Cuidados Intensivos Pediátricos, Pediatría y Cirugía Pediátrica, procedentes de distintos países del ámbito latinoamericano y europeo.

El Servicio está equipado con aparataje de monitorización y tratamiento intensivo al máximo nivel actualmente disponible, garantizando 24 horas de atención continuada a los 540-580 pacientes/año que atiende, como media.

En la propia ubicación física de la UCIP, se dispone de instrumental de laboratorio de urgencias, que permite realizar “in situ” determinaciones de pH, gasometría, electrolitos, glucosa, lactato y hemoglobina (co-oximetría). El resto de analítica urgente (hematología, bioquímica, etc) que se precise se realiza en el Laboratorio de Urgencias del Hospital Universitario La Paz, que funciona las 24 horas del día y tiene unos tiempos mínimos de demora en la entrega de resultados, lo que permite un seguimiento analítico del paciente prácticamente en tiempo real.

La radiología y ecosonografía están disponibles las 24 horas del día.

También hay posibilidad durante las 24 horas para la consulta especializada, con especialistas de Cirugía Pediátrica general, Cirugía Cardiovascular, Neurocirugía, Traumatología, etc, así como de diversas especialidades pediátricas (Hepatología, Gastroenterología, Cardiología, Nefrología y Hemato-Oncología).



Formando parte de sus actividades docentes, en el año 2003 ha publicado la tercera edición del Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos<sup>1</sup>, texto de referencia en la especialidad en lengua española, y en el año 2010 la segunda edición del Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos<sup>2</sup>, en el que se detallan todas las técnicas y procedimientos actualmente operativos en las UCIPs.

## **B. Cirugía de trasplante en el HILP**

En el Hospital Infantil La Paz (HILP) se inició el programa de trasplante hepático en pacientes pediátricos, en colaboración con el Servicio de Cirugía del Hospital Puerta de Hierro, en marzo de 1985. En noviembre de 1985 se solicitó la autorización y acreditación al Ministerio de Sanidad y Consumo, que fueron concedidas. El primer trasplante hepático se realizó dentro de este programa en enero de 1986.

Los trasplantes de hígado fueron realizados en el centro quirúrgico del HILP. Las cirugías han sido coordinadas por el Dr. Manuel López Santamaría, cirujano responsable de la Unidad de trasplante hepático del Departamento de Cirugía.

Los pacientes fueron intervenidos empleando diferentes técnicas quirúrgicas. A pesar de que la técnica quirúrgica estándar es muy similar a la del adulto, el trasplante pediátrico tiene una serie de peculiaridades que la hacen diferente. El pequeño tamaño del paciente hace imposible, en ocasiones, la utilización de injertos enteros, siendo necesario en estos casos utilizar técnicas alternativas para la obtención de injertos. En nuestro Hospital, hemos utilizado técnicas de trasplante total, segmentario y reducido con donantes vivo o cadáver, según se ha descrito previamente en la introducción.

## **C. Pacientes**

Nuestros pacientes fueron 201 primeros trasplantes hepáticos y 38 retrasplantes realizados en niños. De los 38 retrasplantes, 21 casos fueron de segundo trasplantes, 6 de tercero y 1 caso de un cuarto trasplante.

### **III. VARIABLES ESTUDIADAS**

Los trasplantes se analizaron recogiendo datos de las historias clínicas de los pacientes, por medio de una hoja de registros de datos, la cual se adjunta al final de esta Tesis Doctoral en forma de **ANEXO**.

Los principales datos fueron:

#### **1) Datos generales del niño**

Edad, peso, talla, sexo, procedencia del niño, tiempo de estancia en la UCIP.

#### **2) Datos pretrasplante**

Enfermedad de base, indicaciones de trasplante, causas y número de retrasplantes, intervenciones previas.

#### **3) Datos de la cirugía**

Tiempo de isquemia del injerto, tiempo de fase anhepática, tiempo quirúrgico, requerimientos transfusionales, tipo de donante (cadáver o vivo), tipo de injerto (total, segmentario y reducido), necesidad de malla tipo Goretex, uso de Y de Roux previa o nueva al trasplante y necesidad de Pick-Back.

#### **4) Tratamiento inmunosupresor**

Tracolimus, Ciclosporina, Basiliximab, Azatioprina y Metilprednisona

#### **5) Evolución de la cirugía**

Complicaciones del injerto: fallo primario, complicaciones biliares, complicaciones vasculares y inmunológicas.

Complicaciones quirúrgicas: causas de reintervención.

Complicaciones médicas postoperatorias: hemodinámicas, neurológicas, respiratorias, digestivas, renales y metabólicas.

Complicaciones infecciosas: tipo de infección nosocomial y factor de riesgo de infección nosocomial.

Técnicas utilizadas

Causas de fallecimiento.

## IV. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

### Método estadístico

Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que más tarde fue importada para su tratamiento estadístico en el programa SPSS versión 11.5.

### Estudio descriptivo:

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentaje. Cuando se consideró conveniente, el análisis descriptivo de variables cualitativas se representó de forma gráfica como sectores o barras.

### Estudio univariante:

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizó principalmente mediante pruebas paramétricas, utilizando la *t de Student*, cuando se comparaban dos grupos, o el ANOVA cuando el análisis implicaba tres o más grupos. Cuando por estratificación o selección de submuestras se trabajó con tamaños muestrales menores de 30 individuos, la significación estadística en este tipo de análisis se obtuvo mediante pruebas no paramétricas, *Kruskal-Wallis* o *U de Mann-Whitney*.

El análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se realizó mediante la prueba de la  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (si  $N < 20$ , o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5, en tablas 2x2). Cuando se utilizó la  $\chi^2$  se aplicó en todos los casos la corrección de Yates.

La correlación entre variables cuantitativas continuas se estudió mediante el coeficiente de correlación R de Pearson.



## **RESULTADOS**



## RESULTADOS

### I. CARACTERÍSTICAS GENERALES

En este apartado se realiza una descripción de las características clínicas de los niños, el tipo de tratamiento inmunosupresor, las principales enfermedades de base, las indicaciones de trasplante y las características de la cirugía.

Se analizaron 201 pacientes que recibieron un primer trasplante (102 varones/ 98 mujeres/ 1 desconocido). Las características clínicas de dichos pacientes se resumen en la **tabla 13**.

**TABLA 13.** Características clínicas de los 201 pacientes

Características clínicas	Min	Max	Media	DS
Edad del trasplante (años)	0,08	19,87	3,8061	4,58604
Estancia UCIP (días)	3,65	102,2	17,48	0,05188
Peso (Kg)	3	66	15,89	13,884
Zscore	-4,08	-3,93	-0,8348	1,41193
Talla (cm)	60	171	94,97	30,733

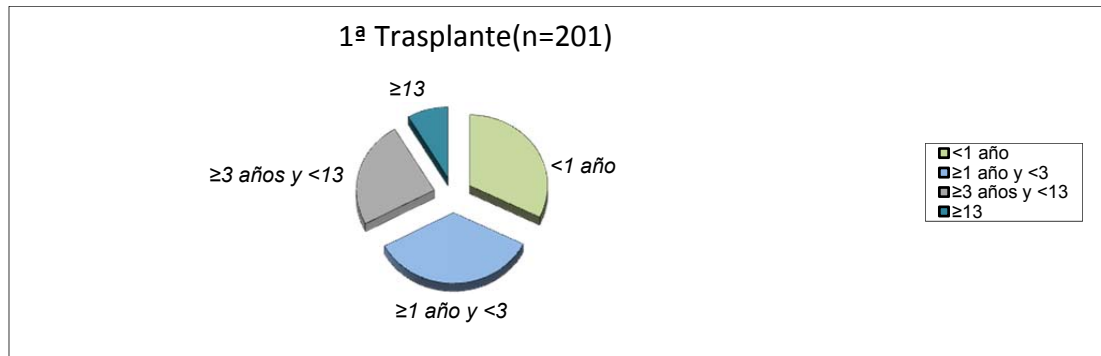
Se realizó otro estudio con 38 pacientes que recibieron un retrasplante (11 varones / 25 mujeres / 2 desconocidos) cuyas características clínicas se reflejan en la **tabla 14**.

**TABLA 14.** Características clínicas de los 38 retrasplantes.

Características clínicas	Min	Max	Media	DS
Edad del retrasplante (años)	0,58	19,10	5,74	5,62914
Estancia UCIP (días)	3,65	124,1	39,49	0,09002
Peso (Kg)	5	57	18,61	13,980
Zscore	-3,28	2,51	-0,9846	1,37443
Talla (cm)	63	166	94,97	36,451

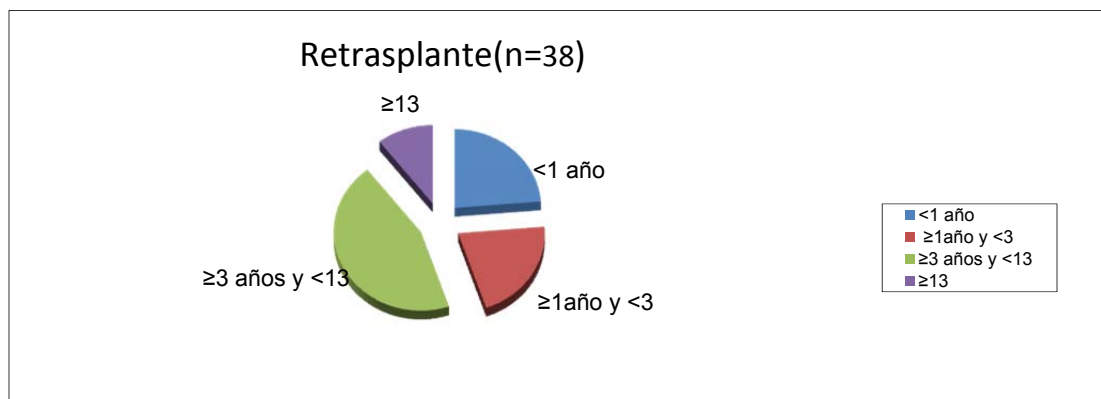
La relación de la edad de los pacientes al realizar el trasplante y el tiempo de estancia en la UCIP, entre el primer trasplante y los restrasplantes, han salido estadísticamente significativo ( $p < 0,023$ ,  $p < 0,001$ ) respectivamente.

La distribución de la edad en los grupos de primer trasplante y retrasplante aparecen en la **figuras 26 y 27**. En el grupo de primer trasplante 2/3 de los niños tienen edades menores de 3 años.



**FIGURA 26.** Edad de los niños con primer trasplante

En el grupo del retrasplante predominan los niños con edades comprendidas entre los 3 y los 13 años.



**FIGURA 27.** Edad de los niños con retrasplante.

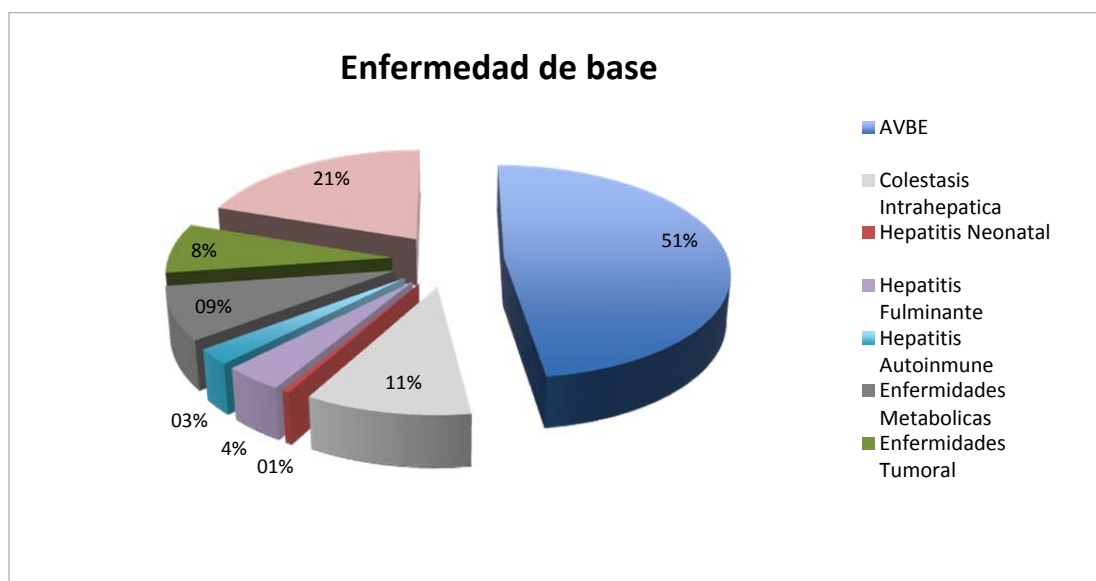
Las principales causas de muerte de los donantes son: 73 (30.5%) en traumatismo craneoencefálico, 34 (14.2%) en accidente cerebrovascular arterial, 9 (3.8%) en politraumatismo, 7 (2.9%) en inmersión, 5 (2.1%) en síndrome de aspiración y 24 (10%) en otras causas.



En relación a la procedencia de los 201 pacientes, 90 (44,8%) de los niños procedían de la planta de hospitalización, 61 (30,3%) de su domicilio y 21 (10,4%) de otros hospitales. En los retrasplantes, 13 (34,2%) de los niños procedían de la planta, 6 (15,8%) del domicilio y 2 (5,3%), de otros hospitales.

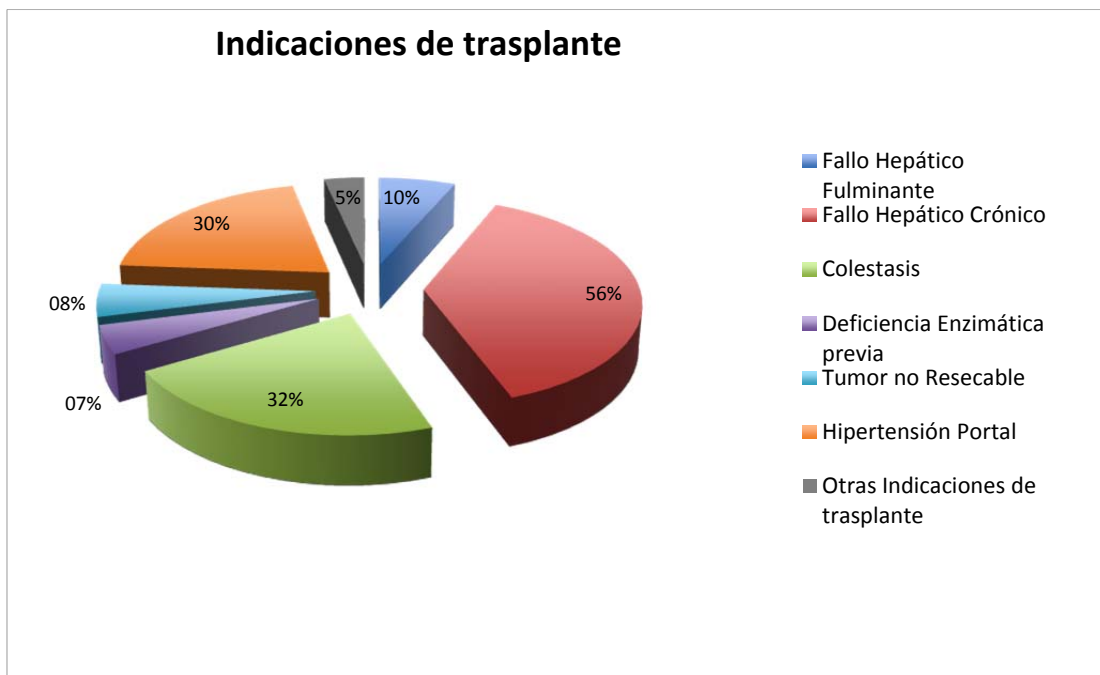
El tratamiento inmunosupresor recibido por el grupo de primer trasplante fue con: Metilprednisolona en 199 niños (99%); Tacrolimus en 177 (88,1%), Basiliximab en 93 (46,3%), Azathioprina en 25 (12,4%) y Ciclosporina A en 24 (11,9%). En el grupo de los pacientes que recibieron un retrasplante el tratamiento inmunosupresor fue con: Tacrolimus en 34 niños (89,5%), Basiliximab en 21 (55,3%), Ciclosporina A en 4 (10,5%), Azathioprina en 4 (10,5%) y Metilprednisolona en 37 (97,4%).

En la **figura 28** se muestran las enfermedades de base presentes en los niños que recibieron un primer trasplante. Se observa que hay un predominio de AVBEH que supone el 50.7% de toda la serie analizada, seguida de 20.9% de otras causas que comprende cirrosis idiopática, colangitis esclerosante, déficit de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Jarabe de Arce, enfermedad de Crigler-Najjar, enfermedad de Wilson, etc. El 10.9% de los pacientes presentan colestasis intrahepática, el 8.5% enfermedades metabólicas, el 8.0% enfermedad tumoral, el 4% hepatitis fulminante, el 2.5% hepatitis autoinmune y el 0,5% hepatitis neonatal.



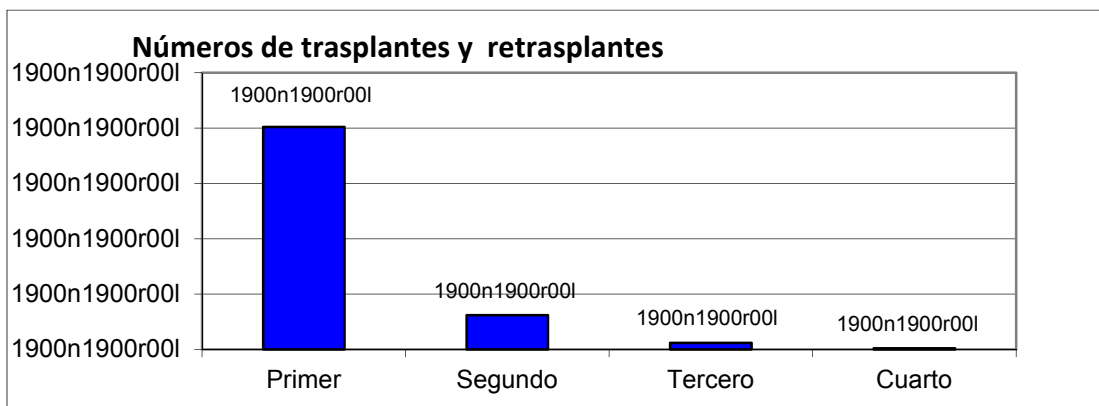
**FIGURA 28 .** Enfermedad de base de los 201 niños trasplantados.

Las indicaciones de trasplantes de los 201 niños trasplantados se exponen en la **figura 29**. Tuvimos un predominio de fallo hepático crónico (55.7%) seguido de colestasis (32.3%) e hipertensión portal (29.9%). Los otros motivos que precisaron trasplante fueron: fallo hepático fulminante (9.5%), tumor no resecable (7.5%), deficiencia enzimática (6.5%) y otras indicaciones (5%) como colangitis de repetición, encefalopatías, enfermedades metabólicas e hiperesplenismo severo.



**FIGURA 29.** Indicaciones de trasplante de los 201 niños trasplantados

En relación al número de trasplantes y retrasplantes 201 casos recibieron un primer trasplante; 31 casos, un segundo trasplante; 6 pacientes recibieron 3 y 1 caso, cuatro.



**FIGURA 30.** Número de trasplantes (primer) y retrasplantes (segundo, tercero y cuarto).

## A. Tiempos quirúrgicos

En el grupo del primer trasplante el tiempo quirúrgico total medio fue de 527.08 minutos (DS  $\pm$ 126.901), siendo la fase anhepática de 63.40 minutos de media (DS  $\pm$  18.598) y el tiempo medio de isquemia del órgano trasplantado de 416.54 minutos (DS  $\pm$ 127.188). Los requerimientos de hemoderivados durante la cirugía se reflejan en la **tabla 15**.

**Tabla 15. Requerimientos transfusionales en el primer trasplante**

Hemoderivados	Min	Max	Media	DS
Concentrado de hematíes (ml)	100	5400	1105,36	834,451
Plaquetas (UI)	2	20	5,02	3,861
Plasma fresco congelado (ml)	100	6000	1579,97	928,465
Cristaloides (ml)	50	6000	1642,55	1258,726

En relación a los retrasplantes, el tiempo quirúrgico total medio fue de 481.25 minutos (DS  $\pm$ 147.476), siendo la fase anhepática de 71.61 minutos de media (DS  $\pm$  35.291) y el tiempo medio de isquemia del órgano trasplantado de 491.96 minutos (DS  $\pm$  184.987). Los requerimientos de hemoderivados durante la cirugía se reflejan en la **tabla 16**.

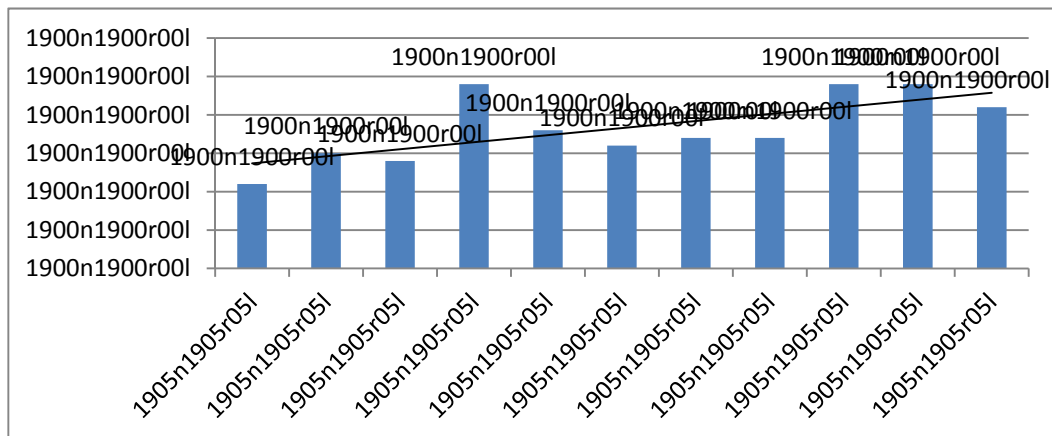
**Tabla 16. Requerimientos transfusionales en los retrasplantes**

Hemoderivados(ml)	Min	Max	Media	DS
Concentrado de hematíes (ml)	250	24000	2306,06	4105,403
Plaquetas (UI)	2	26	6,94	6,440
Plasma fresco congelado (ml)	110	13340	2273,03	2473,169
Cristaloides (ml)	500	7000	2125,00	1964,168

## II. INCIDENCIAS Y TIPOS DE TRASPLANTES Y RETRASPLANTES

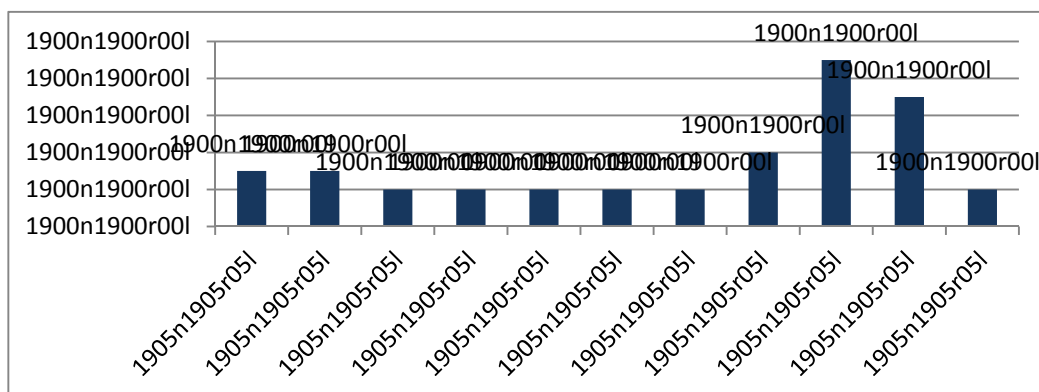
Es importante conocer el número de pacientes al año que reciben un trasplante en nuestra Unidad, así como el tipo de trasplantes y la incidencia de los retrasplantes para poder hacer un adecuado análisis e interpretación de los datos de estadística y así llevar cabo la investigación clínica.

En cuanto a la incidencia de trasplante hepático en nuestro Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos se objetiva un aumento del número de casos por año. En los últimos años se observa una frecuencia superior a 20 pacientes por año (**figura 31**).



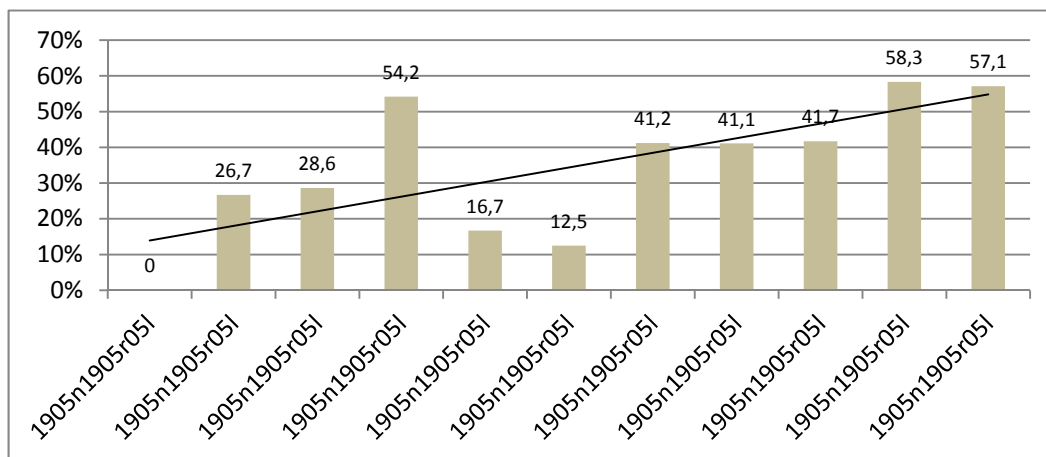
**FIGURA 31.** Evolución en el número de trasplante por año.

En el número de retrasplantes por año (**figura 32**) se observa en los primeros años una tendencia casi constante, con un aumento de los retrasplantes en el año de 2007 y 2008.



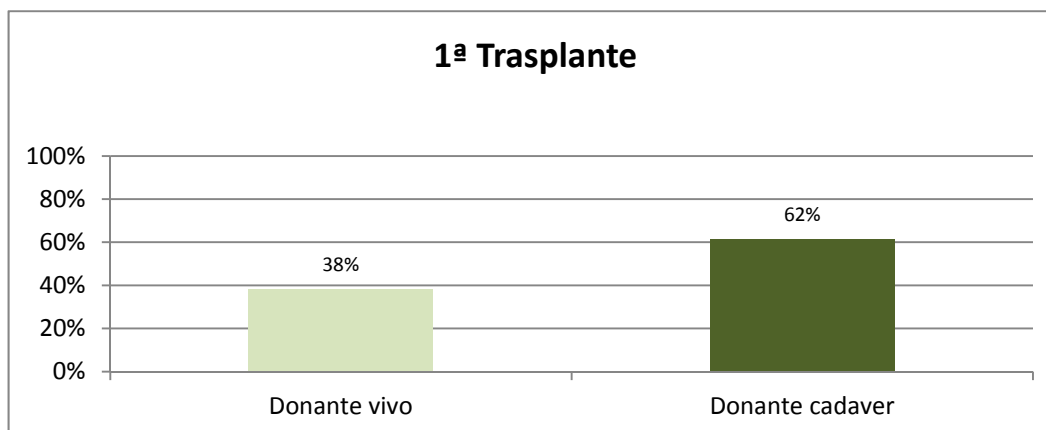
**FIGURA 32.** Variaciones en el número de retrasplantes por año.

En la **figura 33** se observa la tendencia al alza del porcentaje de donantes vivos por año en nuestro servicio. Este dato ha sido estadísticamente significativo con una  $p < 0.003$ .



**FIGURA 33.** Variaciones en el porcentaje de trasplantes de donantes vivos entre 1999 - 2009.

La incidencia en el primer trasplante de donante vivo es del 38.3% (77) y de donante cadáver es del 61.7% (124) (**figura34**).



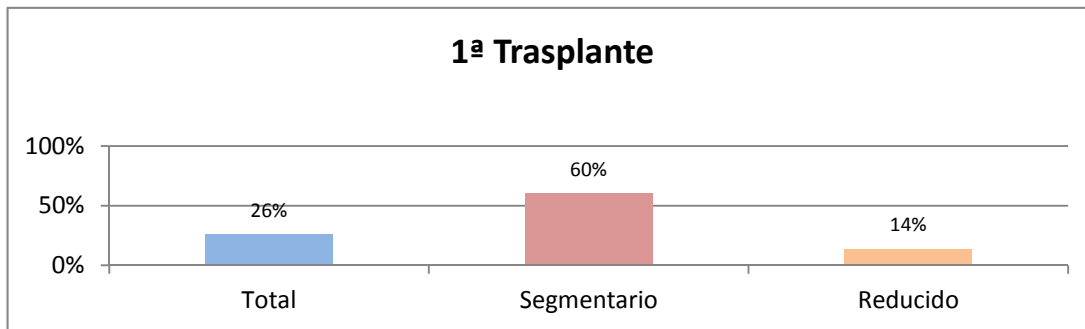
**FIGURA 34.** Incidencia de primeros trasplantes en donante vivo y cadáver

La incidencia de donante cadáver en el trasplante es del 100% (38).



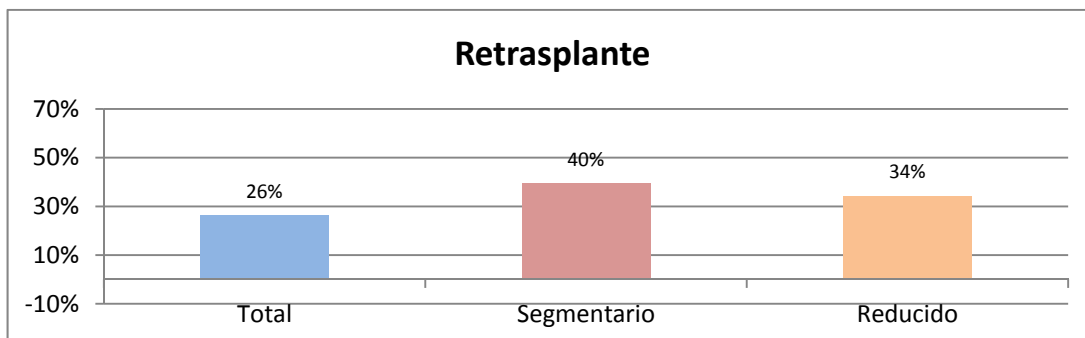
**FIGURA 35.** Incidencia de trasplantes en donante vivo y cadáver.

En relación al tipo de injerto hepático en el primer grupo tuvimos un 60.2% (121) de injerto segmentario frente al 25.9% (52) de injerto total y el 13.9% (28) de injerto reducido.



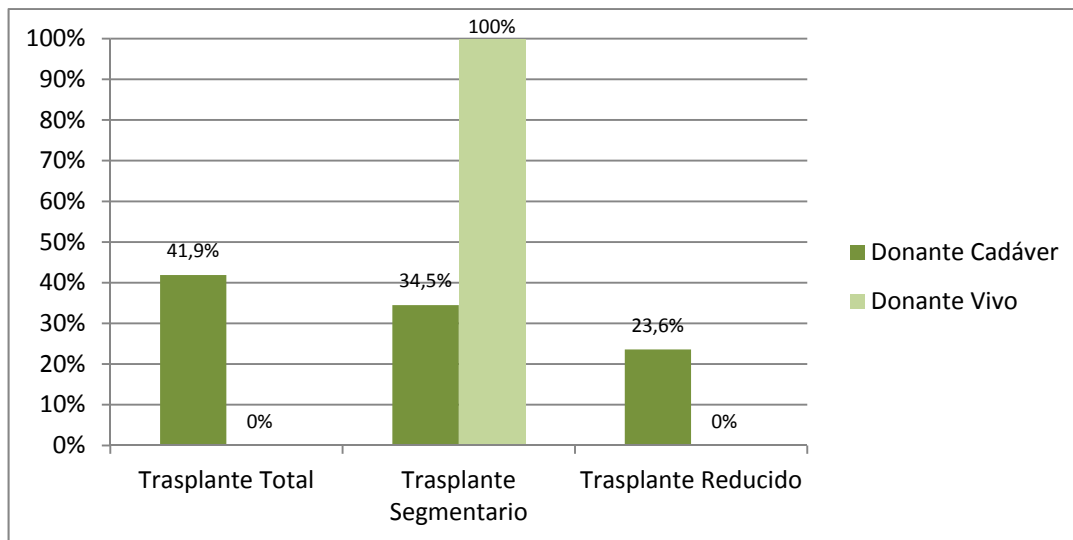
**FIGURA 36.** Incidencia del tipo de injerto (hígado total, segmentario y reducido) en el grupo de primer trasplante.

En el grupo de trasplante la incidencia de injerto de hígado total fue 26.3% (10), segmentario 39.5% (15) y reducido 34.2% (13), como se muestra en la **figura 37**.



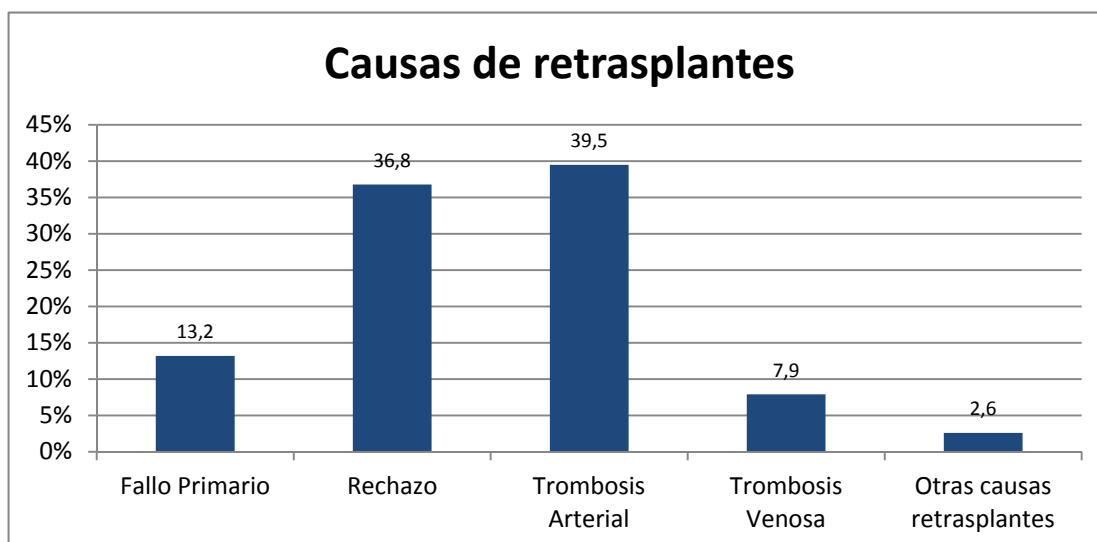
**FIGURA 37.** Incidencia del tipo de injerto (hígado total, segmentario y reducido) en el grupo de trasplante.

En la **figura 38** se muestra la relación entre donante vivo y cadáver y el tipo de injerto (total, segmentario y reducido) en los 201 pacientes del grupo de primer trasplante. Se observa que en el 100% de los donantes vivos el injerto es del tipo segmentario. Sin embargo, en el donante cadáver el 41.9% fue injerto total; el 34.5%, segmentario; y el 23.6%, reducido.



**FIGURA 38.** Relación de donante vivo y cadáver con trasplante total, segmentario y reducido

Las causas de retrasplantes de los 38 pacientes se reflejan en la **figura 39**. Las causas más importantes fueron: trombosis de arteria (39.5%), rechazo (36.8%), fallo primario (13.2%), trombosis venosa (7.9%) y otras causas (2.6%).



**FIGURA 39.** Incidencia de causas de retrasplantes

### III. EVOLUCIÓN DE LOS 1ª TRASPLANTES

En las tablas que se exponen a continuación, se detalla un estudio de los 201 primeros trasplantes. De acuerdo a su evolución hemos dividido a los pacientes en dos subgrupos: los que tuvieron éxito y buena evolución (n=185) que denominamos “primer trasplante” y los que precisaron retrasplante (n=16) que llamamos “fallo del primer trasplante”. Hemos analizado los dos subgrupos para comprobar qué factores fueron importantes en la evolución de los trasplantes.

Hemos analizado los distintos factores según su mayor o menor contribución al fallo hepático.

**TABLA 17.** Factor predisponente

Factor predisponente	Primer trasplante	Fallo del primer trasplante	P
Patología			
Hepatitis autoinmune	1,6% (3/185)	12,5% (2/16)	P<0,05

**TABLA 18.** Factores quirúrgicos

Factores quirúrgicos	Primer trasplante	Fallo del primer trasplante	P
Características			
Kasay	45,4% (84/185)	31,3% (5/16)	p no significativo estadísticamente
Pick-Back	62,2% (115/185)	43,8% (7/16)	p no significativo estadísticamente
Y de Roux previa	45,4% (84/185)	31,3% (5/16)	p no significativo estadísticamente
Y de Roux nueva	50,3% (93/185)	68,8% (11/16)	p no significativo estadísticamente
Goretex®	32,4% (60/185)	68,8% (11/16)	p<0,006
Fallo primario del injerto	0,5% (1/185)	25% (4/16)	p<0,001
Patologías vasculares	3,8% (7/185)	62,5% (10/16)	p<0,001
Trombosis de arteria hepática	2,2% (4/185)	56,3% (9/16)	p<0,001
Trombosis Portal	1,6% (3/185)	12,5% (2/16)	p<0,05
Otras complicaciones quirúrgicas	11,9% (22/185)	25% (4/16)	p no significativo estadísticamente



**TABLA 19.** Factores concomitantes

Factores concomitantes	Primer trasplante	Fallo del primer trasplante	P
Adrenalina	2,2% (4/185)	12,5% (2/16)	p no significativo estadísticamente
Dopamina > 5ug/Kg/min	14,6% (27/185)	25% (4/16)	p no significativo estadísticamente
Insuficiencia renal	13,5% (25/185)	18,8% (3/16)	p no significativo estadísticamente
hemofiltración	2,7% (5/185)	12,5% (2/16)	p no significativo estadísticamente

**TABLA 20.** Factores secundarios

Factores secundarios	Primer trasplante	Fallo del primer trasplante	P
Plaquetopenia	20% (37/185)	43,8% (7/16)	p<0,05
Hipoprotrombinemia	25,4% (47/185)	31,3% (5/16)	p no significativo estadísticamente

**TABLA 21.** Factores de etiología infecciosa

Factores de etiología infecciosa	Primer trasplante	Fallo del primer trasplante	P
Infección intraabdominal	16,8% (31/185)	31,3% (5/16)	p no significativo estadísticamente
Perforación intestinal	8,6% (16/185)	12,5% (2/16)	p no significativo estadísticamente

**TABLA 22.** Factores sin importancia

Factores sin importancia	Primer trasplante	Fallo del primer trasplante	P
Trasplante donante vivo	38,4% (71/185)	37,5% (6/16)	p no significativo estadísticamente
Trasplante donante cadaver	61,6% (114/185)	62,5% (10/16)	p no significativo estadísticamente
Trasplante total	25,4% (47/185)	31,3% (5/16)	p no significativo estadísticamente
Trasplante segmentario	60,5% (112/185)	56,3% (9/16)	p no significativo estadísticamente
Trasplante reducido	14,1% (26/185)	12,5% (2/16)	p no significativo estadísticamente

## A. Otros factores

### Estancia en la UCIP:

La media de días de estancia en UCIP fue mayor en el subgrupo de fallo del primer trasplante (47,1 días frente a 14,8 días en el subgrupo de primer trasplante). Valor estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ).

### Ventilación mecánica:

La media de días de ventilación mecánica convencional fue mayor en el subgrupo de fallo del primer trasplante (8.43 días frente a 6.87 días en el subgrupo de primer trasplante). Valor estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

### Talla:

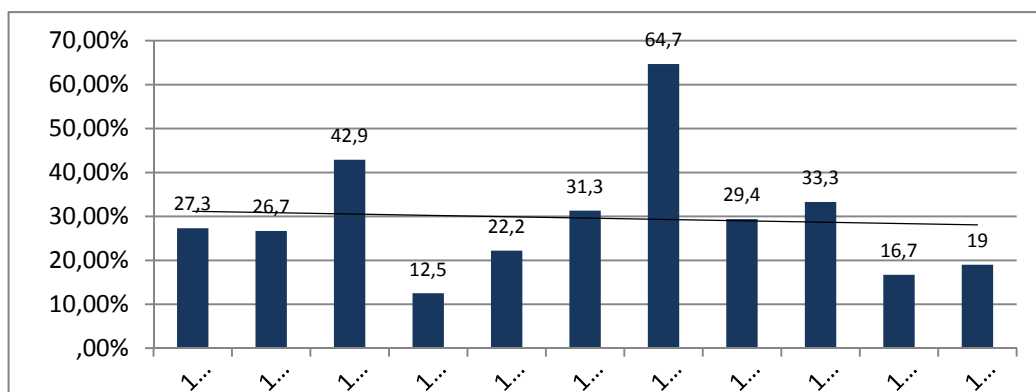
La media de la talla fue menor en el subgrupo de fallo del primer trasplante (71.38 cm frente a 100.70 cm en el subgrupo de primer trasplante). Valor con significación estadística ( $p < 0,002$ ).

## B. Complicaciones del postoperatorio

### 1. Complicaciones quirúrgicas

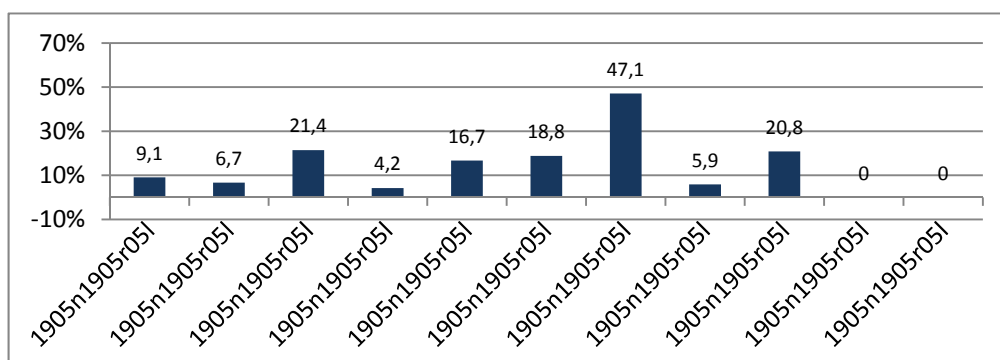
En este apartado se describe la incidencia de las complicaciones quirúrgicas por año en nuestra Unidad, así como la frecuencia de las principales complicaciones quirúrgicas.

En la **figura 40** se refleja el porcentaje de las complicaciones quirúrgicas (listado de las complicaciones en la figura 42). Se observa un leve descenso a lo largo de los años excepto en el año 2005 en el que hemos tenido un aumento de su incidencia (64.7%), con una "p" con valor estadísticamente significativo ( $p < 0,044$ ).



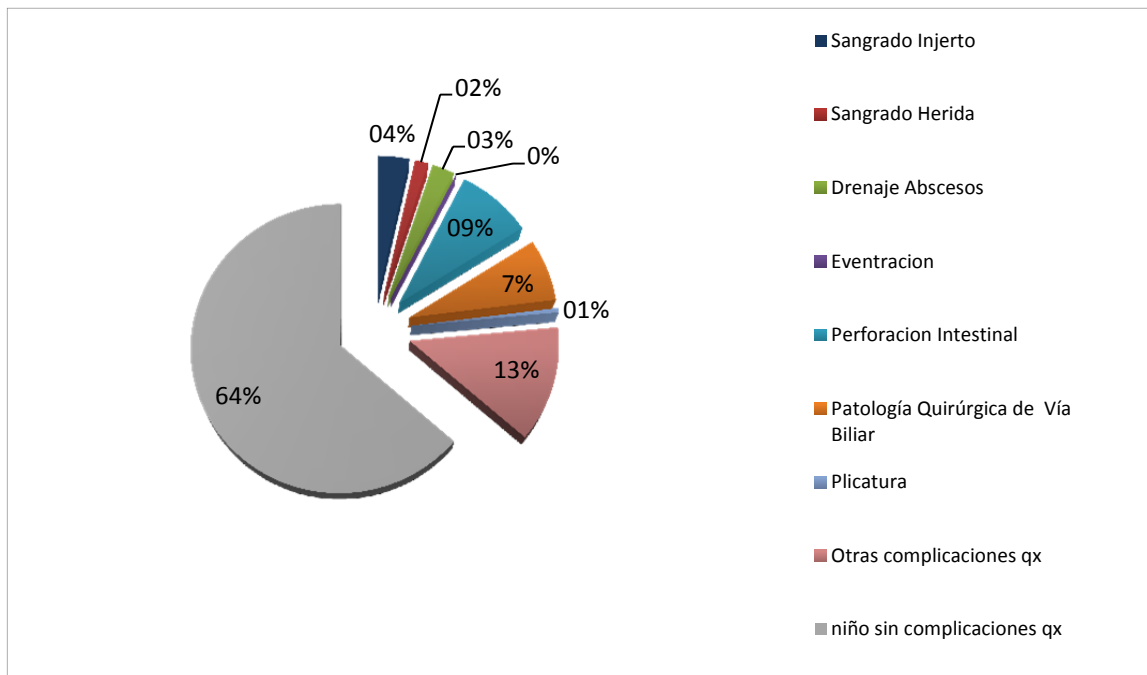
**FIGURA 40.** Porcentaje de las complicaciones quirúrgicas, por número de trasplantes año.

Igualmente en el análisis de las otras complicaciones quirúrgicas se observa un aumento de la incidencia en el año 2005 con una "p" con valor estadísticamente significativo ( $p < 0,01$ ). En los años posteriores al 2005 se observa un descenso de las complicaciones.



**FIGURA 41.** Porcentaje de otras complicaciones quirúrgicas por número de trasplantes año.

La descripción de las complicaciones quirúrgicas se analiza en la **figura 42**. El 63.6% de los niños no presentó ninguna complicación quirúrgica. En nuestro estudio el 12.9% de los pacientes precisaron de intervenciones quirúrgicas adicionales como: retirada del Goretex®, laparotomía exploradora, trombectomía, reconstrucción de arteria hepática y vena porta, etc. Las demás complicaciones observadas fueron: perforación intestinal (8.5%), patología biliar (7%), sangrado de injerto (3.5%), drenaje de abscesos (2.5%), sangrado de herida (1.5%), plicatura (0.5%) y ninguno caso de eventración.

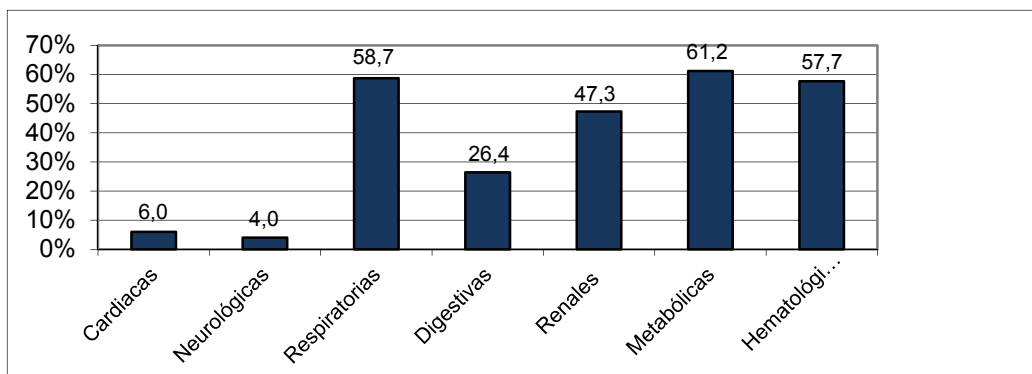


**FIGURA 42.** Complicaciones quirúrgicas en el postoperatorio inmediato.

## 2. Complicaciones médicas

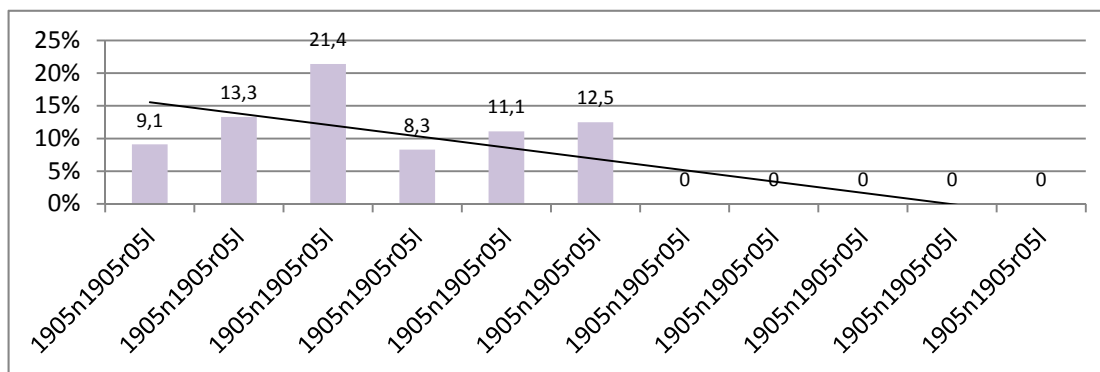
Las principales complicaciones médicas y su frecuencia por año se analizan en este apartado.

Se observa en la **figura 43** las principales complicaciones médicas en el postoperatorio inmediato en UCIP. Las complicaciones más significativas fueron: metabólicas (61.2%), respiratorias (58.7%) y hematológicas (57.7%). Las otras fueron: renales (47.3%), digestivas (26.4%), cardíacas (6%) y neurológicas (4%).



**FIGURA 43.** Porcentaje de complicaciones médicas en el postoperatorio inmediato en UCIP.

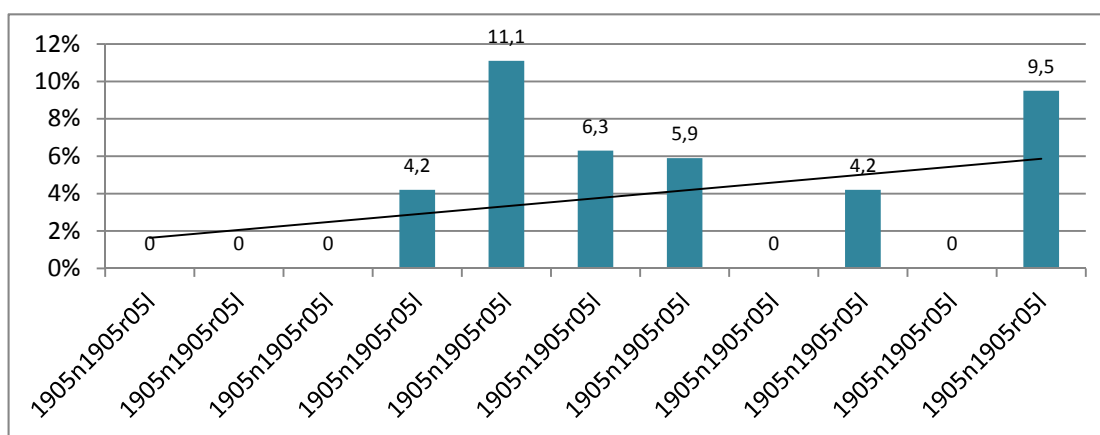
En la **figura 44** se analiza el porcentaje de complicaciones cardíacas por año. Las principales complicaciones fueron hemodinámicas (arritmias e insuficiencia cardíaca). A partir del año 2005, no hemos observado ninguna otra complicación hemodinámica.



**FIGURA 44.** Porcentaje de las complicaciones cardíacas por número de trasplantes año.

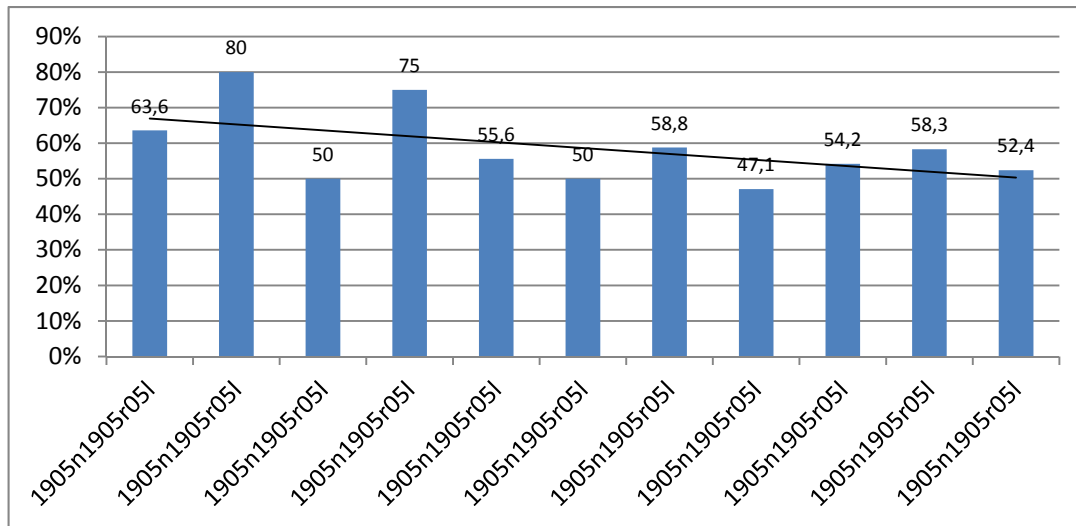
Las principales complicaciones neurológicas fueron: convulsiones (1.5%), coma (0.5%) y otras complicaciones (2%) como encefalopatía hipertensiva, temblores, miopatía por esteroides y relajante muscular (Bromuro de Vecuronio), etc.

Examinando la **figura 45** tuvimos más complicaciones neurológicas en el año de 2003 y 2009.



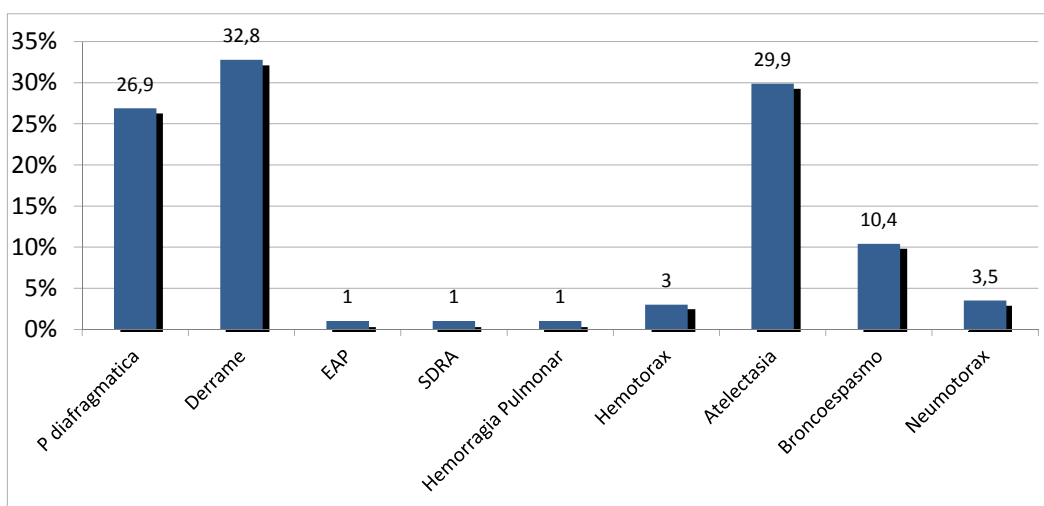
**FIGURA 45.** Porcentaje de las complicaciones neurológicas por número de trasplantes año.

La incidencia de las complicaciones respiratorias con respecto al número de trasplantes hepáticos año se muestra en la **figura 46**. El porcentaje de complicaciones se ha mantenido casi constante, con un leve descenso a lo largo de los años.



**FIGURA 46.** Porcentaje de las complicaciones respiratorias por número de trasplantes año.

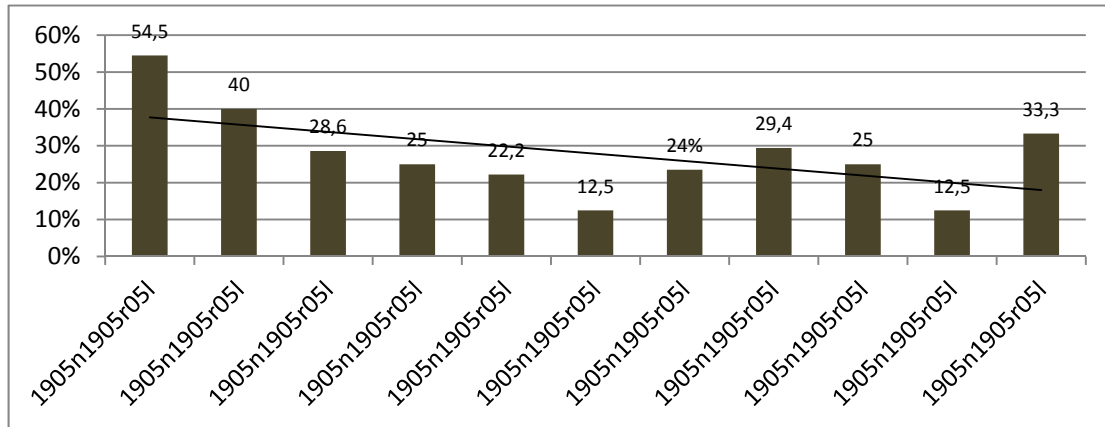
Las complicaciones respiratorias observadas fueron: derrame pleural (32.8%), atelectasia (29.9%), parálisis diafragmática (26.9%), broncoespasmo (10.4%), neumotórax (3.5%), hemotórax (3%), edema agudo de pulmón (1%), SDRA (1%), hemorragia pulmonar (1%).



**FIGURA 47.** Porcentaje de las diferentes complicaciones respiratorias en el postoperatorio inmediato.

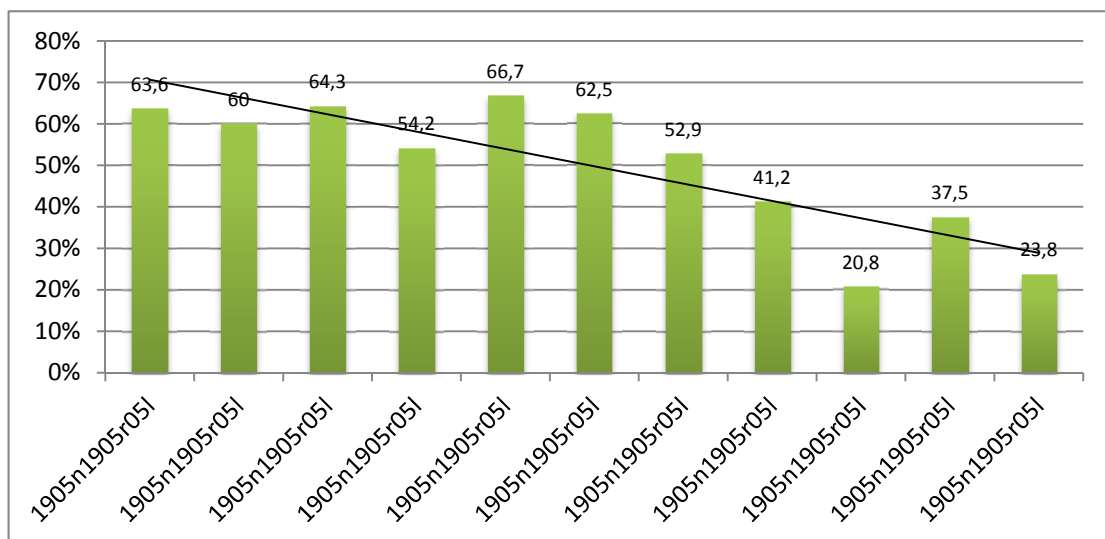
Las principales complicaciones digestivas que pueden desarrollar un niño en el postoperatorio inmediato en la UCIP fueron: hemorragia digestiva, perforación

intestinal y otras como: ascitis quilosa, diarrea y fístula pancreática. En la gráfica se observa que tuvimos una incidencia más alta en los primeros años, seguida de un descenso progresivo.



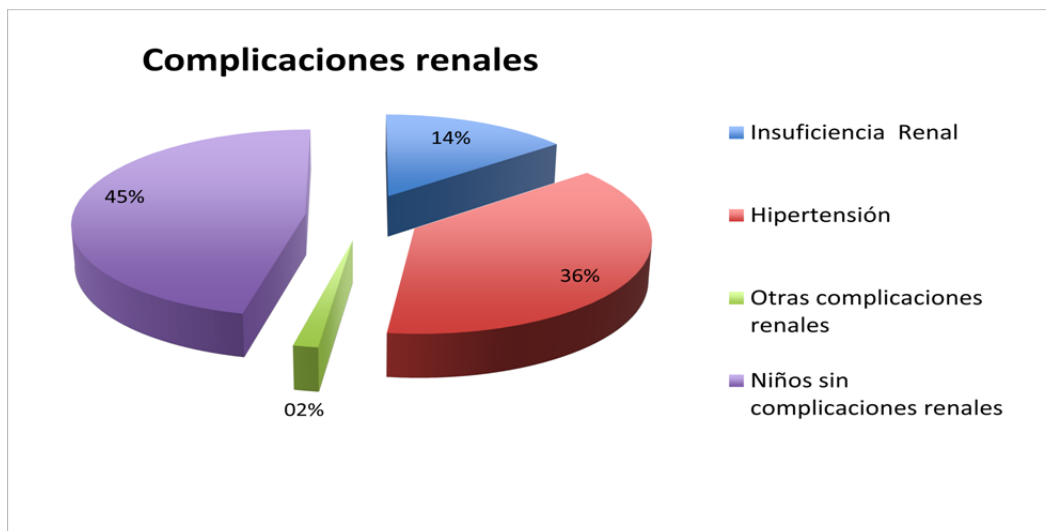
**FIGURA 48.** Porcentaje de las complicaciones digestivas por número de trasplantes año.

En la **figura 49** se muestra el porcentaje de complicaciones renales por número de trasplantes por año. Se objetiva un descenso de las complicaciones renales por año con una "p" con valor estadísticamente significativo ( $p < 0,020$ ).



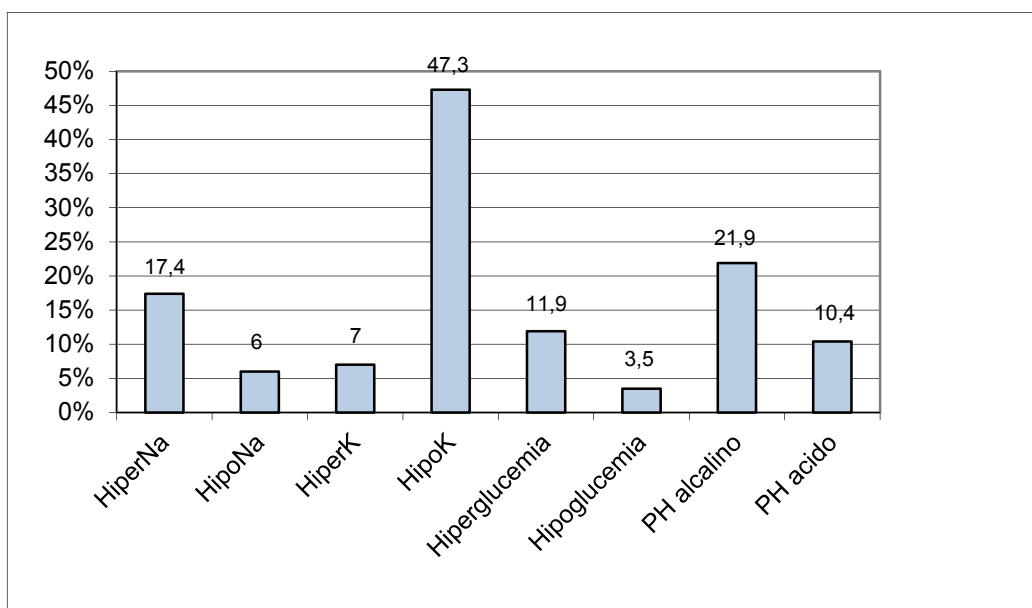
**FIGURA 49.** Porcentaje de las complicaciones renales por número de trasplantes año

Las principales complicaciones renales fueron: hipertensión, insuficiencia renal y otras como: hematuria y tubulopatías. En nuestro estudio 44.8% de los niños no tuvieron complicaciones renales. La hemofiltración veno-venosa continua (HVVC) ha sido una técnica utilizada en el 3,5% de los niños.



**FIGURA 50.** Complicaciones renales en el postoperatorio del trasplante hepático

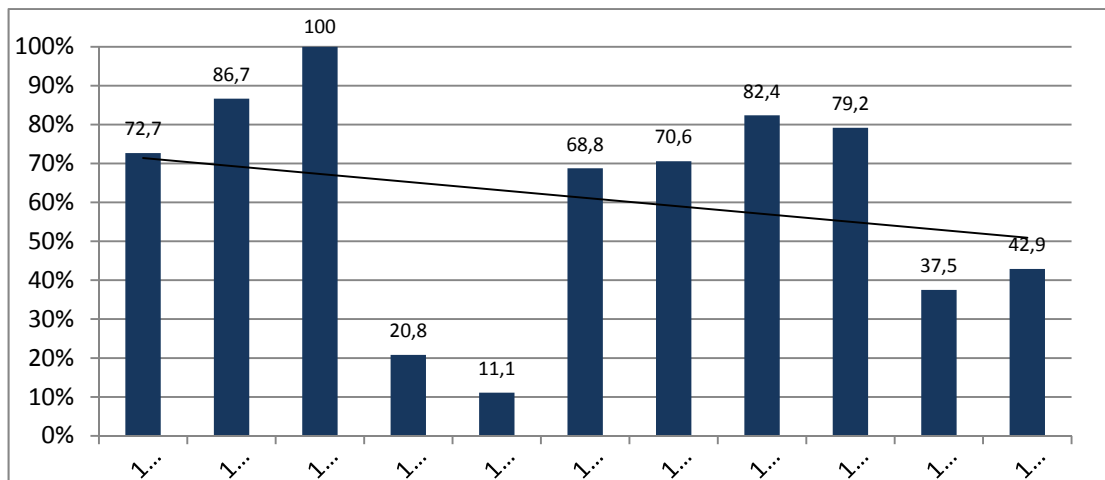
Las complicaciones metabólicas más importantes fueron: hipopotasemia (47.3%), pH alcalino (21.9%), hipernatremia (17.4%), hiperglucemia (11.9%), pH ácido (10.4%), hiperpotasemia (7%), hiponatremia (6%) y hipoglucemia (3.5%).



**FIGURA 51.** Porcentaje de las diferentes complicaciones metabólicas en el postoperatorio inmediato.

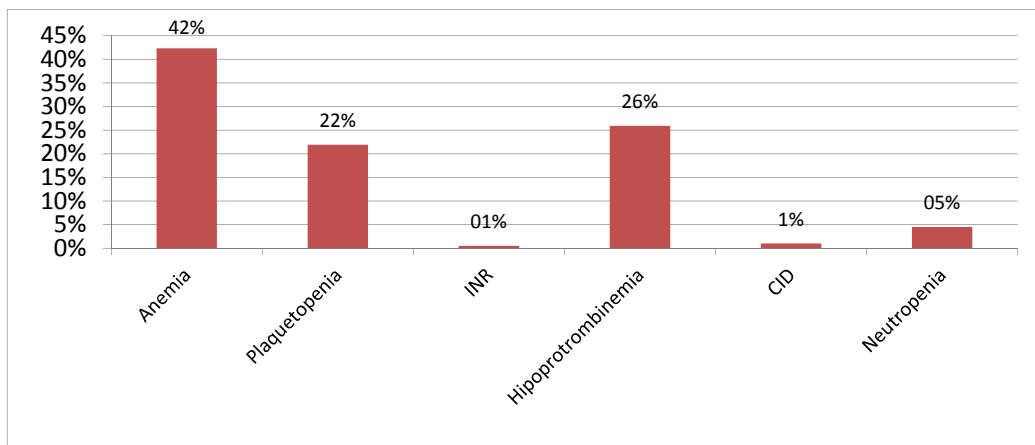


En la **figura 52** se muestra el porcentaje de complicaciones hematológicas por número de trasplantes al año. Se observa una tendencia a la baja de las complicaciones por año. En el año 2002 y 2003 hemos tenido pocas complicaciones hematológicas. Se observa una "p" con valor estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ).



**FIGURA 52.** Porcentaje de las complicaciones hematológicas por número de trasplantes año.

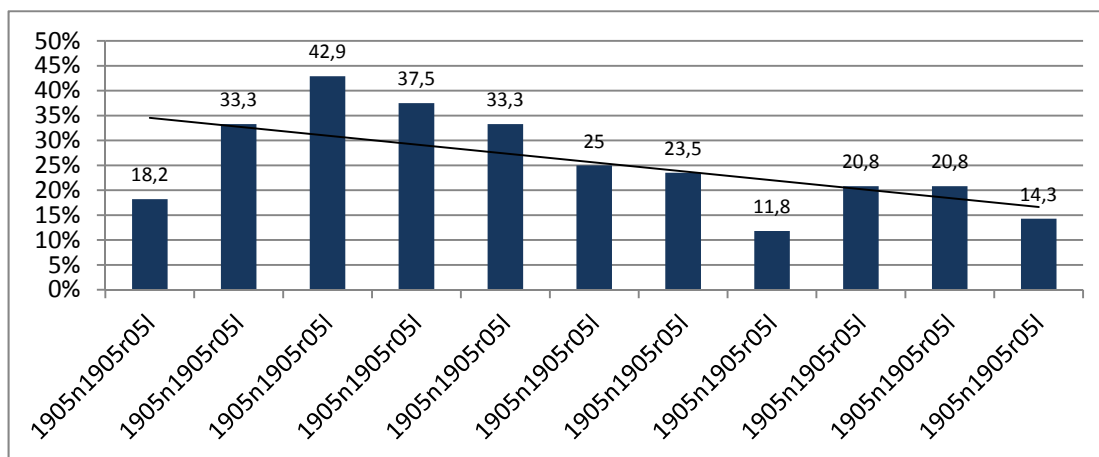
En la **figura 53** se aprecia el porcentaje de complicaciones hematológicas en nuestro estudio: anemia (42.3%), hipoprotrombinemia (25.9%), plaquetopenia (21.9%), neutropenia (4.5%), CID (1%) y INR prolongado (0.5%).



**FIGURA 53.** Porcentaje de las diferentes complicaciones hematológicas en el postoperatorio inmediato.

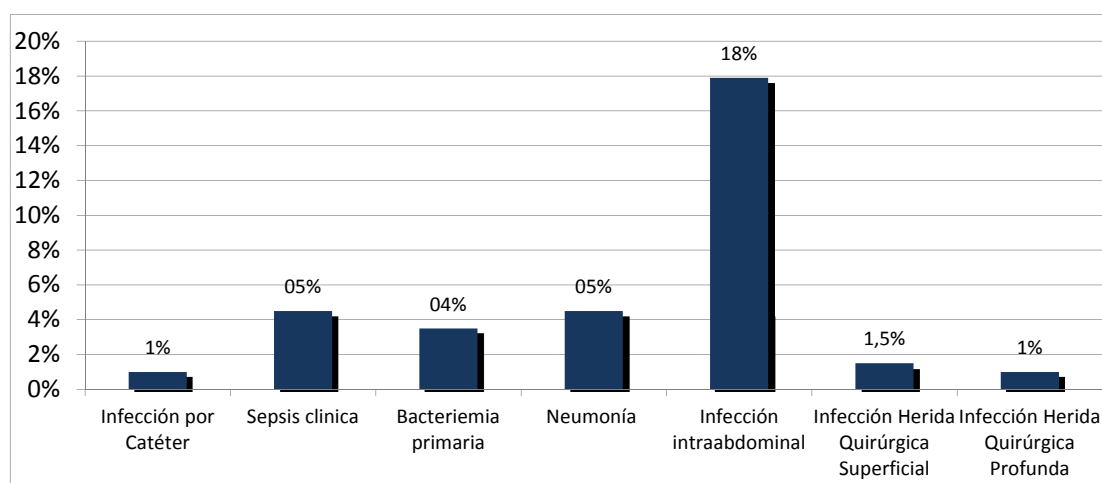
### 3. Complicaciones infecciosas

En la **figura 54** se indica el porcentaje de casos de infección nosocomial por número de trasplante año. Se objetiva una tendencia al descenso en los casos de infección nosocomial.



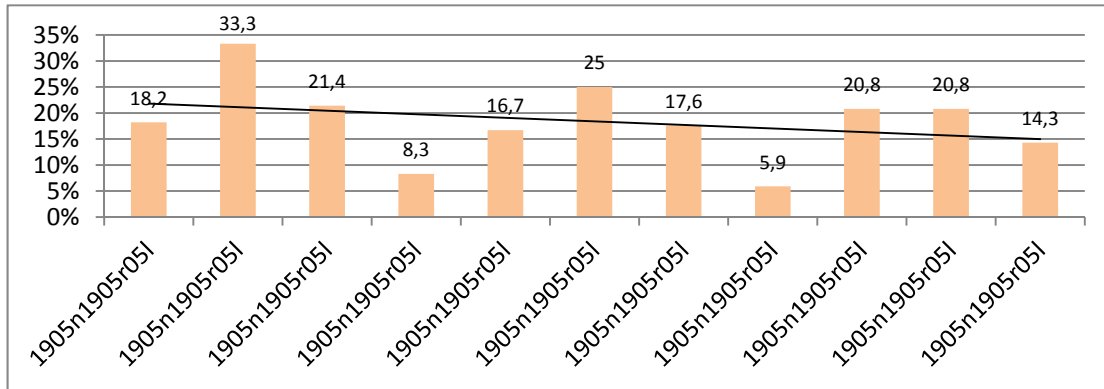
**FIGURA 54.** Porcentaje de la infección nosocomial por número de trasplantes año.

Las infecciones nosocomiales que predominaron en nuestro estudio fueron las intraabdominales (17.9%), la neumonía (4,5%) y la sepsis clínica (4,5%). Otras infecciones: bacteriemia primaria (3,5%), infección herida quirúrgica superficial (1,5%), infección herida quirúrgica profunda (1%) e infección por catéter (1%).



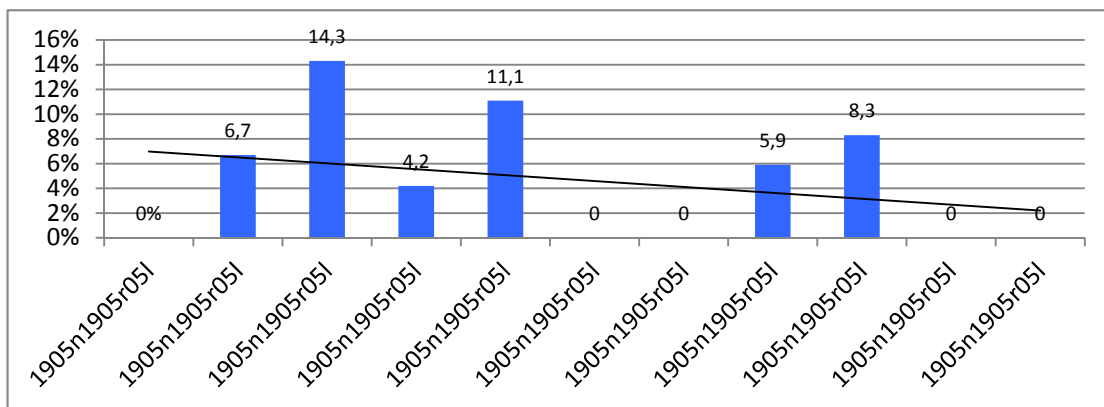
**FIGURA 55.** Tipos de infección nosocomial

En la **figura 56** se observa el porcentaje de infección intraabdominal por número de trasplantes año. Hemos tenido una incidencia más alta en el año 2000.



**FIGURA 56.** Porcentaje de infección intraabdominal por número de trasplantes año.

En la **figura 57** se muestra el porcentaje de neumonías por número de trasplantes año. Se observa que en algunos años, no hemos tenido ninguno caso y que el mayor porcentaje de neumonía ha sido de 14.3% en el año de 2001.



**FIGURA 57.** Porcentaje de neumonía por número de trasplantes año.

#### 4. Complicaciones del Injerto

Las principales complicaciones del injerto hepático fueron: 14.4% de rechazo del injerto, 13.4% de fístula biliar, 6.5% de trombosis de arteria hepática. Otras: 4.5% de peritonitis biliar, 2.5% de trombosis portal, 2.5% de fallo primario del injerto, 1% de estenosis biliar, 0.5% de otras vasculares y ninguno de trombosis VSH. El 54.7% de los niños no presentaron complicaciones del injerto.

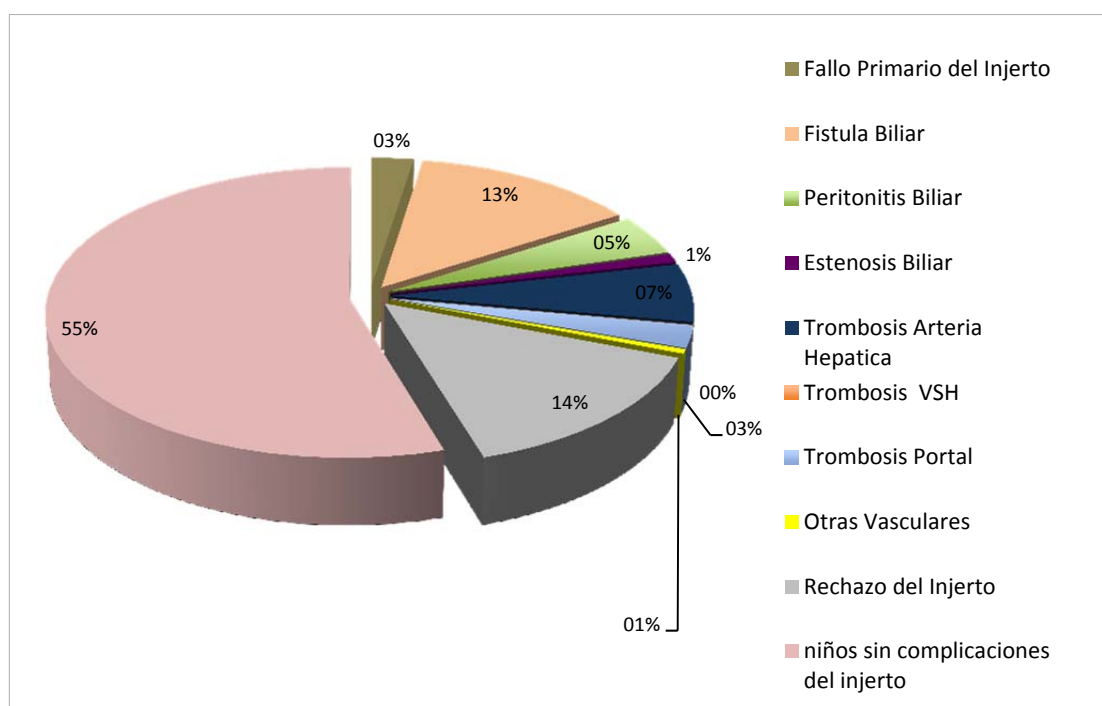


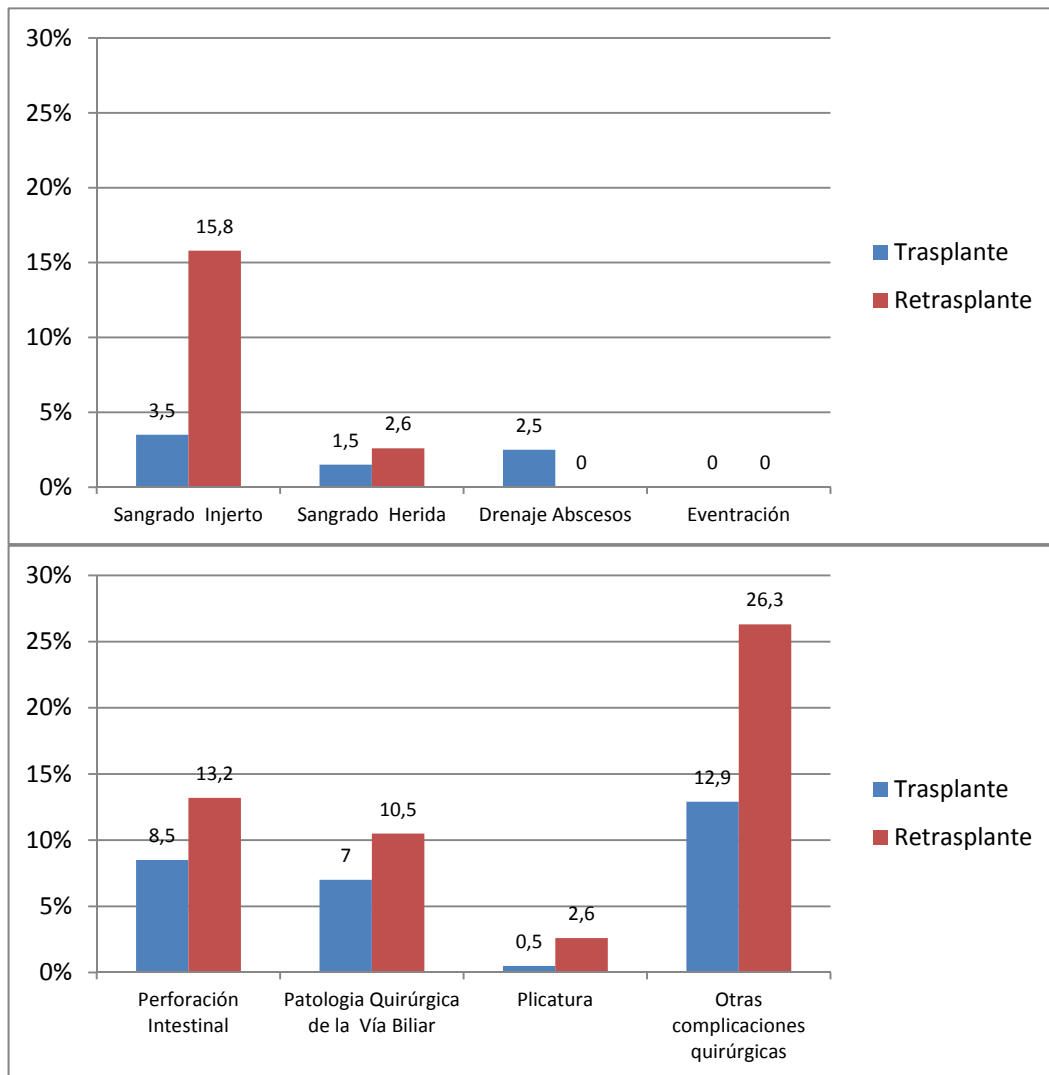
FIGURA 58. Complicaciones del injerto hepático

#### IV. RESULTADOS DEL PRIMER TRASPLANTE EN COMPARACIÓN CON LOS RETRASPLANTES

En nuestro estudio hemos analizado 201 pacientes con primer trasplante y 38 pacientes con retrasplantes. En este apartado hemos dividido los trasplantes y los retrasplantes en complicaciones quirúrgicas, médicas, infecciosas y del injerto hepático para conocer los grados de diferencia entre ambos.

## A. Complicaciones quirúrgicas

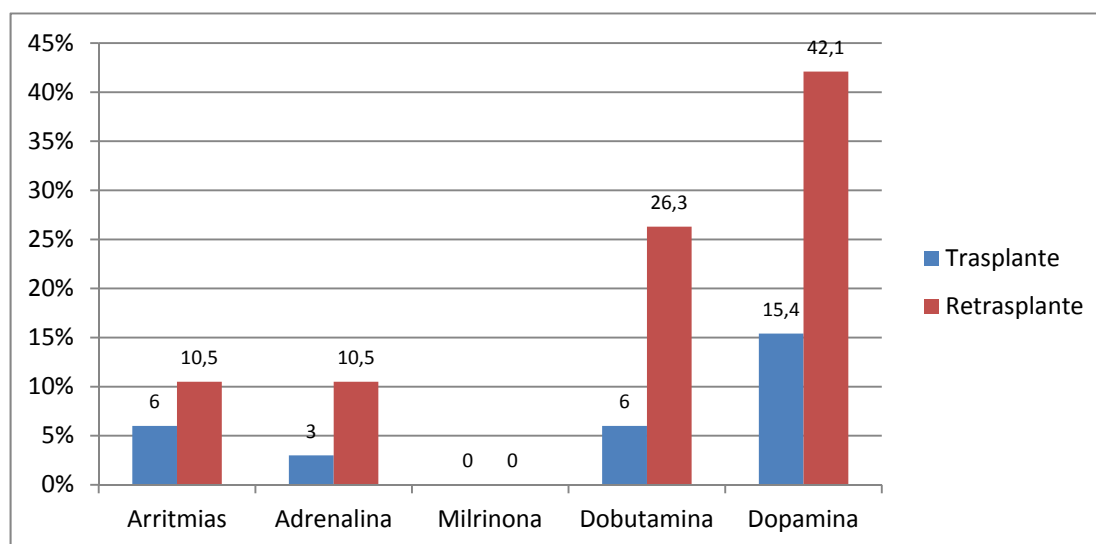
En la **figura 59** se observa la incidencia de complicaciones quirúrgicas en relación a trasplantes y retrasplantes. Se observa un predominio de complicaciones quirúrgicas en los retrasplantes.



**FIGURA 59.** Porcentajes de complicaciones quirúrgicas en trasplantes y retrasplante

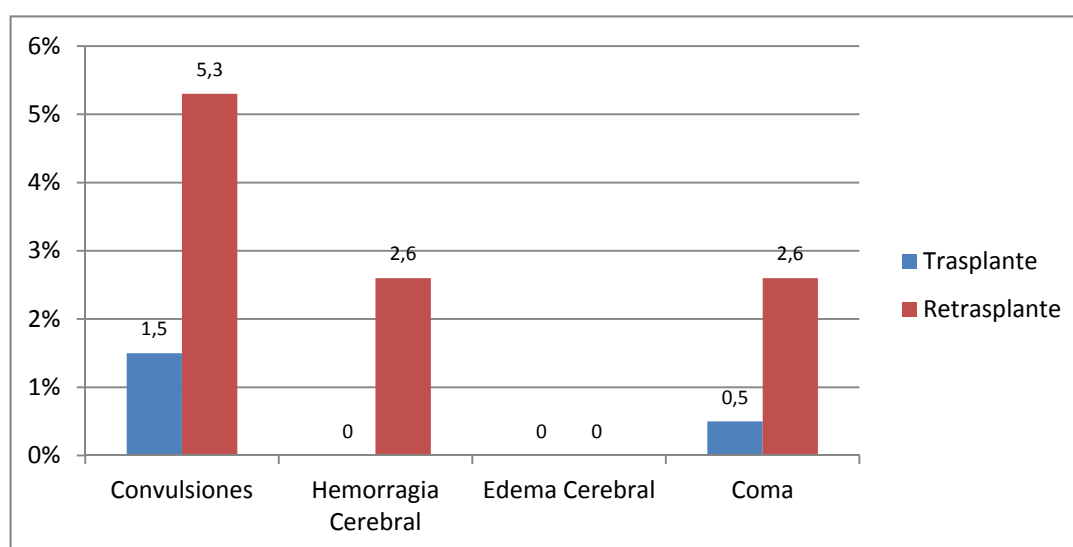
## B. Complicaciones médicas

Las complicaciones hemodinámicas y la necesidad de soporte inotrópico también predominaron en los retrasplantes en comparación al primer trasplante, como se observa en la **figura 60**.



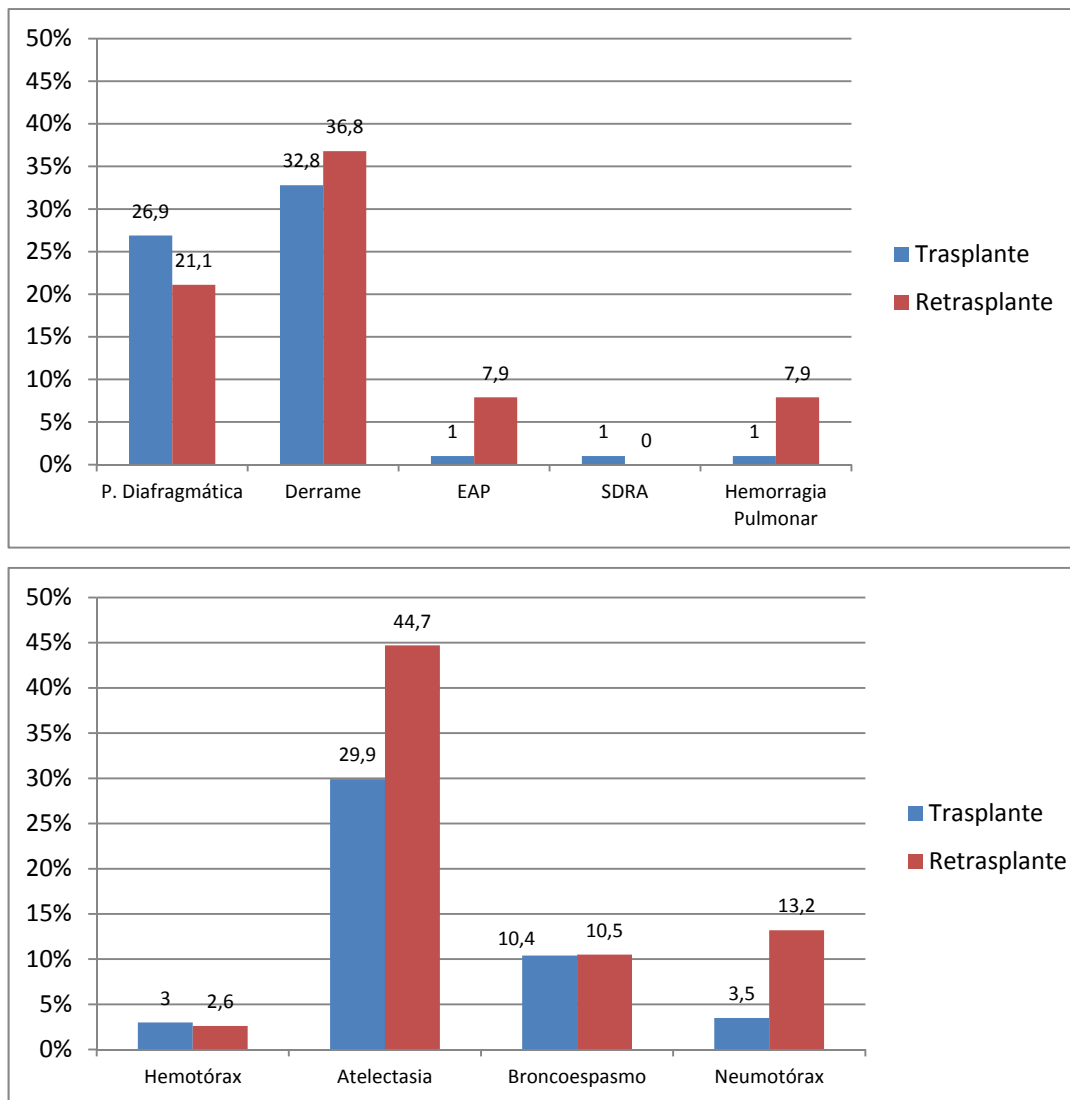
**FIGURA 60.** Porcentajes de las complicaciones hemodinámicas y soporte hemodinámico en trasplantes y retrasplantes

En la **figura 61** se muestra que en los retrasplantes tuvieron más complicaciones neurológicas que en el primer trasplante.



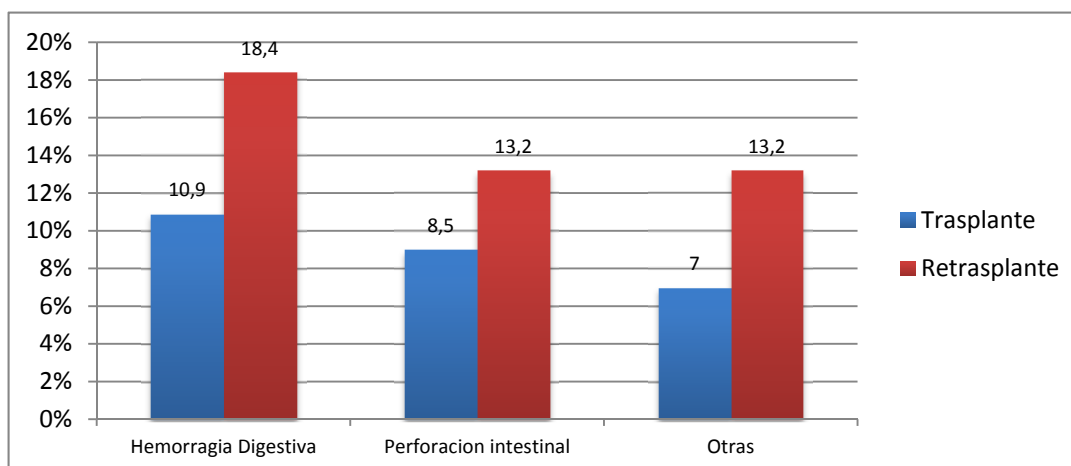
**FIGURA 61.** Porcentajes de las complicaciones neurológicas en trasplantes y retrasplantes

En las complicaciones respiratorias hemos observado similar evolución entre los primeros trasplantes y los retrasplantes respecto a broncoespasmo, parálisis diafragmática, hemotórax y derrame pleural. Sin embargo, en relación a la atelectasia, neumotórax, EAP y hemorragia pulmonar, el porcentaje fue mayor el grupo de los restrasplantes.



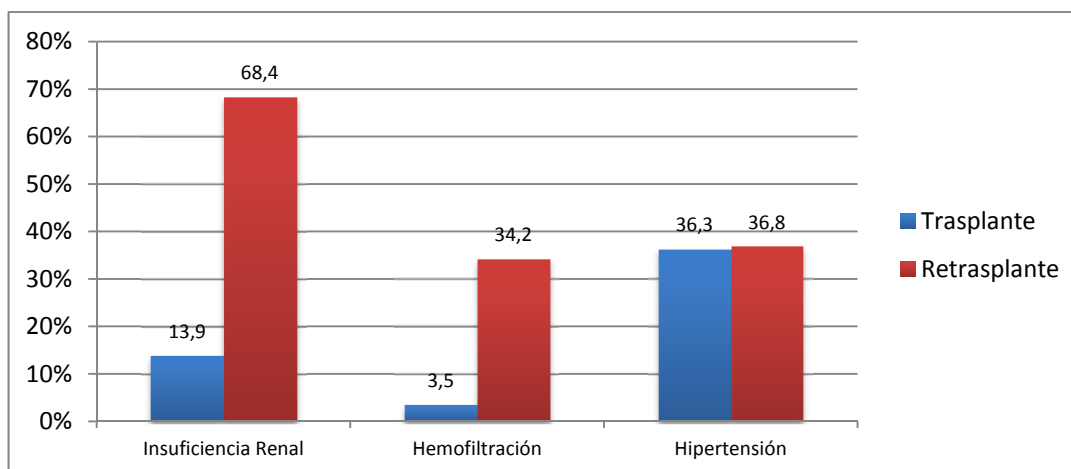
**FIGURA 62.** Porcentajes de las complicaciones respiratorias en trasplantes y retrasplantes.

La incidencia de complicaciones digestivas se observa más en los retrasplantes en comparación a los trasplantes, como se muestra en la **figura 63**. Incluimos la perforación intestinal (complicación preferentemente quirúrgica y ya expuesta anteriormente en la figura 59), para dar una idea global de las complicaciones digestivas.



**FIGURA 63.** Porcentajes de complicaciones digestivas en trasplantes y retrasplantes

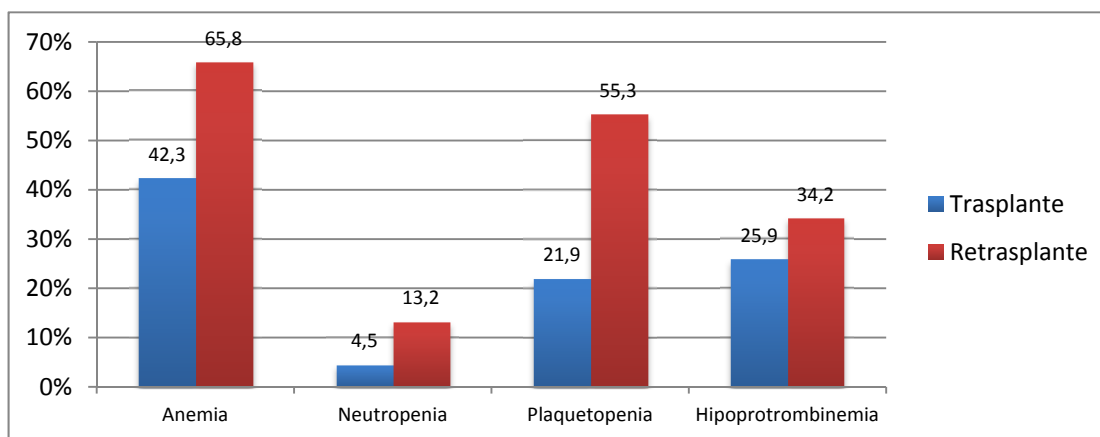
Se indica en la **figura 64** la incidencia de complicaciones renales. Se refleja que tuvimos una alta incidencia de insuficiencia renal en los retrasplantes. La hipertensión arterial tiene una incidencia similar en ambos los grupos. En cuanto a la necesidad de hemofiltración, ésta ha sido más alta en el retrasplante.



**FIGURA 64.** Porcentajes de complicaciones y técnicas de depuración renal en trasplantes y retrasplantes

De las complicaciones hematológicas (anemia, neutropenia, plaquetopenia e hipoprotrombinemia) tuvimos una mayor incidencia en los retrasplantes, como indica la **figura 65**.



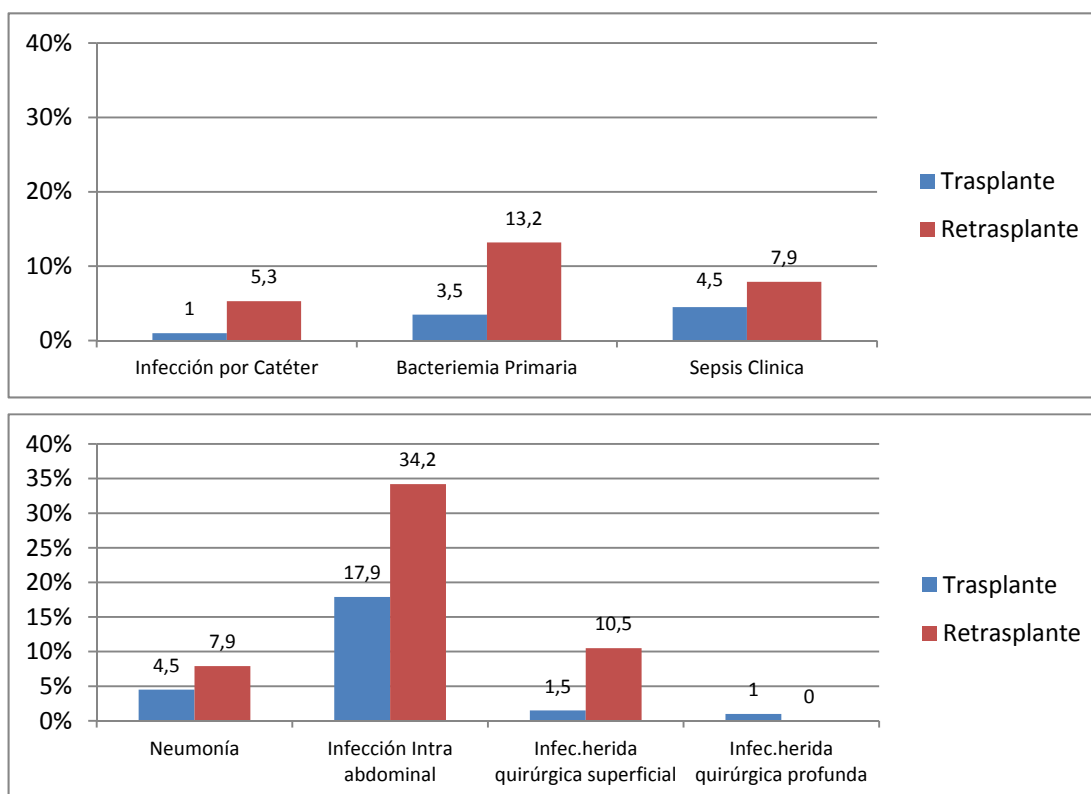


**FIGURA 65.** Porcentajes de complicaciones hematológicas en trasplantes y retrasplantes

### C. Complicaciones infecciosas

La incidencia de infección nosocomial (infección por catéter, bacteriemia primaria, sepsis clínica, neumonía, infección intraabdominal, infección herida quirúrgica superficial y profunda) se presenta en la **figura 66**.

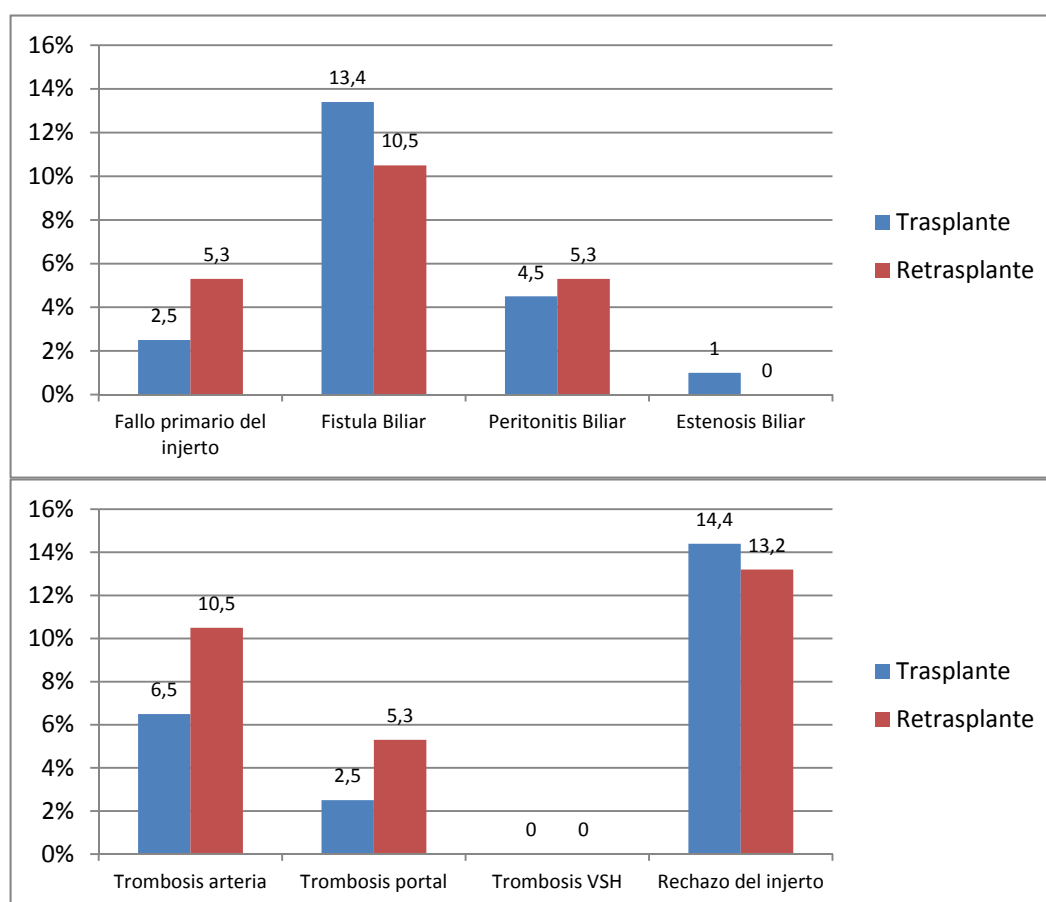
La infección nosocomial fue más frecuente en el grupo de retrasplantes en las distintas infecciones analizadas.



**FIGURA 66.** Porcentaje de tipo de infección nosocomial en trasplantes y retrasplantes.

## D. Complicaciones del injerto

En la **figura 67** se muestra la incidencia de complicaciones del injerto hepático en los trasplantes y retrasplantes. En relación al rechazo del injerto y peritonitis biliar, se observan frecuencias similares de complicaciones. Sin embargo, en los retrasplantes predomina el fallo primario del injerto y la trombosis arterial y portal. La fístula biliar ha sido más frecuente en el primer trasplante. Durante todo el estudio no se observaron casos de VSH).



**FIGURA 67.** Porcentajes de complicaciones del Injerto Hepático en trasplantes y retrasplantes

## V. TRASPLANTE DE DONANTE VIVO Y DONANTE CADÁVER. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

Es importante conocer la diferencia del trasplante de donante vivo en relación al trasplante de donante cadáver. En este apartado hemos analizado las características de los tipos de donantes para ver si existe alguna diferencia significativa. Hemos estudiado las diferencias respecto al peso, a la enfermedad de base, a las características de la cirugía, a las complicaciones médicas e infecciosas y del injerto hepático.

### A. Peso

Se evidencia un predominio de peso bajo en los niños que reciben el trasplante de donante vivo, con un valor estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ).

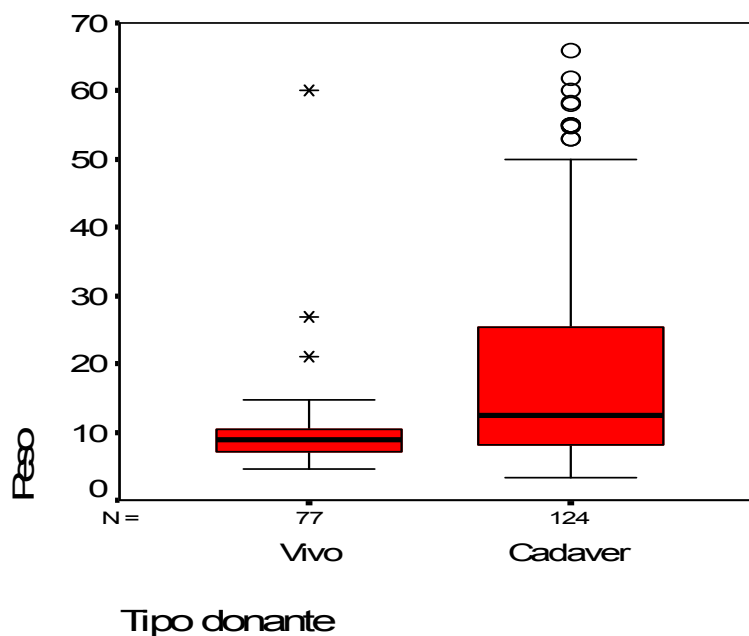
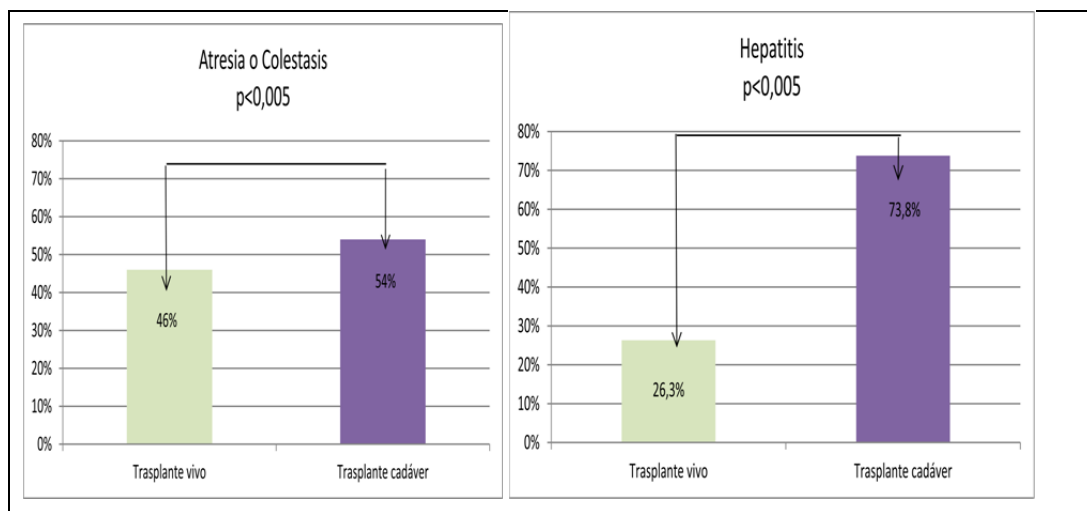


FIGURA 68. Relación del peso con el tipo de donante (vivo y cadáver).

## B. Enfermedad de base

En la **figura 69** se muestra la incidencia de atresia o colestasis y hepatitis en los trasplantes de donante vivo o cadáver.



**FIGURA 69.** Incidencia de atresia o colestasis y hepatitis en el trasplante vivo y cadáver.

## C. Características de la Cirugía

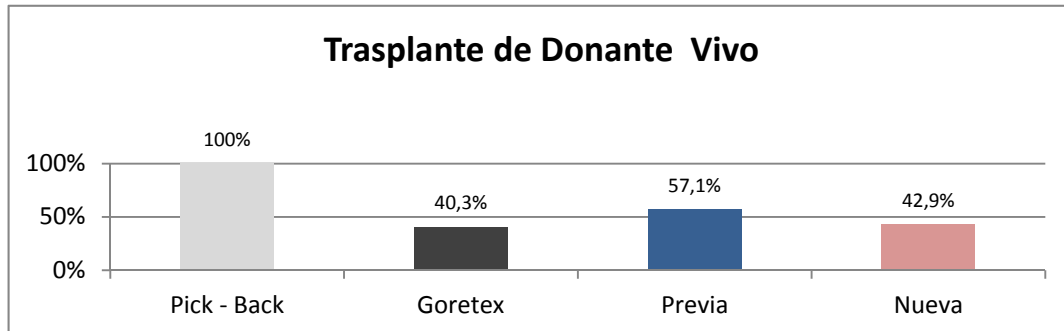
En la tabla siguiente se analiza el tiempo de isquemia del injerto, el tiempo de fase anhepática y el tiempo quirúrgico total, en relación al trasplante vivo y cadáver.

**TABLA 23.** Relación de los tiempos quirúrgicos con el trasplante vivo o cadáver.

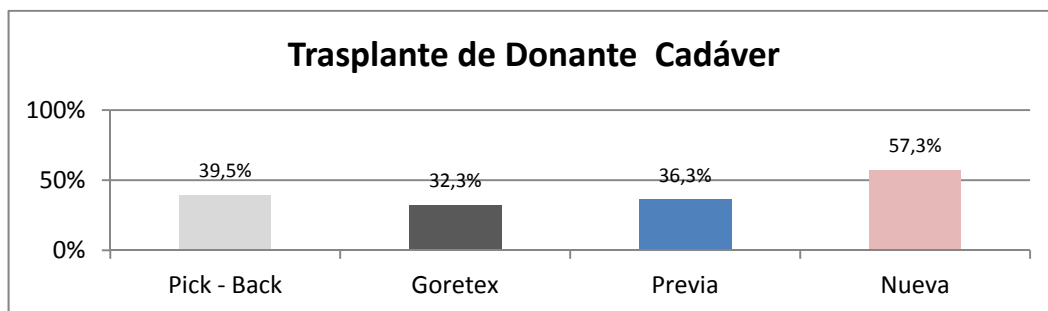
	T° isquemia injerto (min) (Media ± DS) (n)	T° fase anhepática (min) (Media ± DS) (n)	T° quirúrgico (min) (Media ± DS) (n)
Trasplante vivo	330,42 ± 100,483 (60)	62,85 ± 16,500 (75)	581,80 ± 106,883 (75)
Trasplante cadáver	464,83 ± 114,722 (107)	63,75 ± 19,877 (118)	491,39 ± 126,602 (115)
P	p<0,001	No significativo	p<0,001

Las características de la cirugía de trasplante de donante vivo en comparación al donante cadáver se muestra en las **figuras 70, 71 y 72**. Se observa

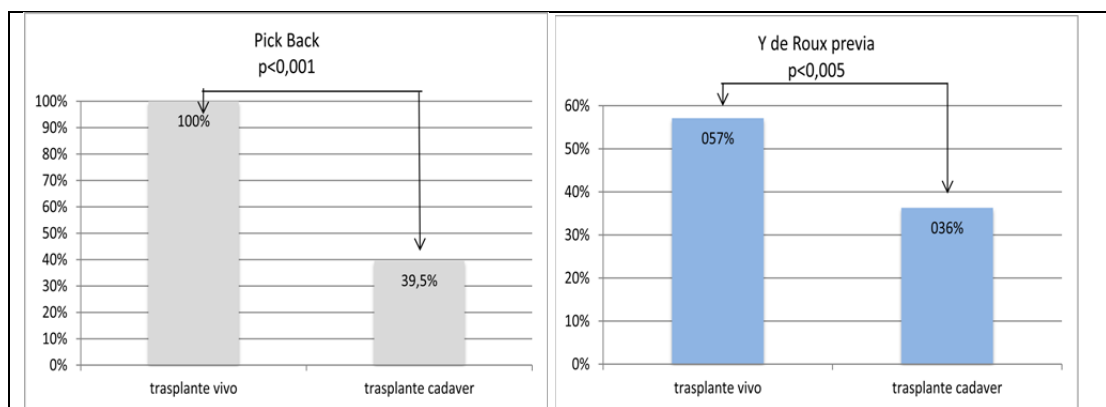
que tuvimos más técnicas quirúrgicas en los trasplantes de donante vivo. En los trasplantes de donante cadáver tuvimos más casos de Y de Roux nueva. Las características de la cirugía que tuvieron significación estadística fueron Pick Back ( $p < 0,001$ ) e Y de Roux previa ( $p < 0,005$ )



**FIGURA 70.** Particularidades en los porcentajes de las cirugías de trasplante de hígado de donante vivo



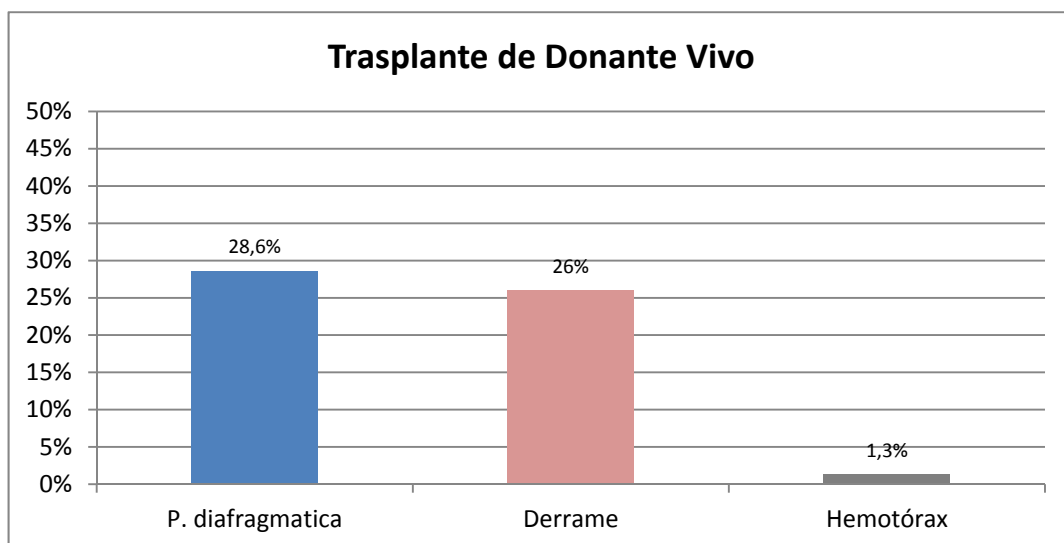
**FIGURA 71.** Particularidades en los porcentajes de las cirugías de trasplante de hígado de donante cadáver



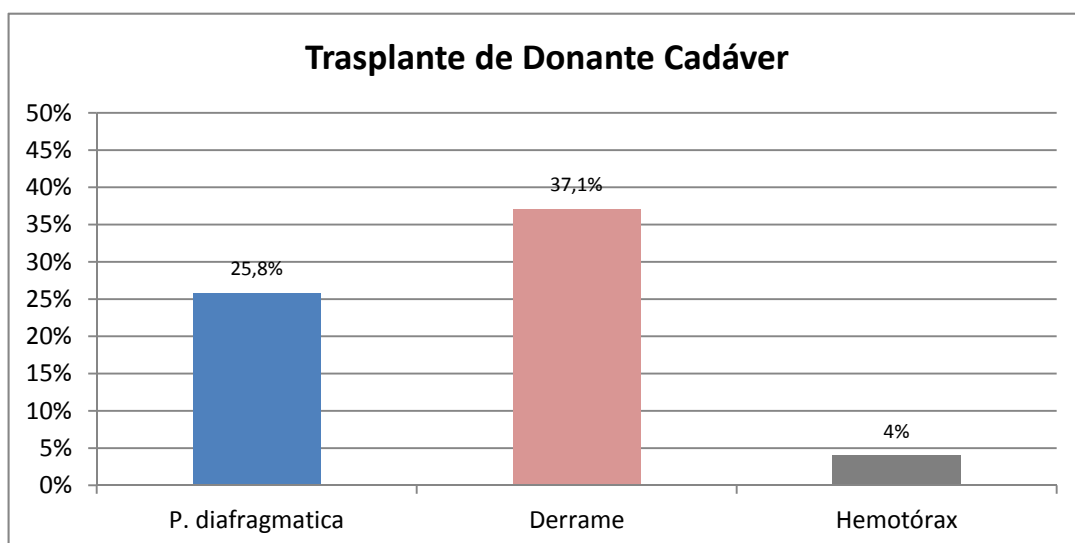
**FIGURA 72.** Incidencia de Pick - Back y de Y de Roux previa en los trasplantes de donante vivo y donante cadáver.

## D. Complicaciones médicas

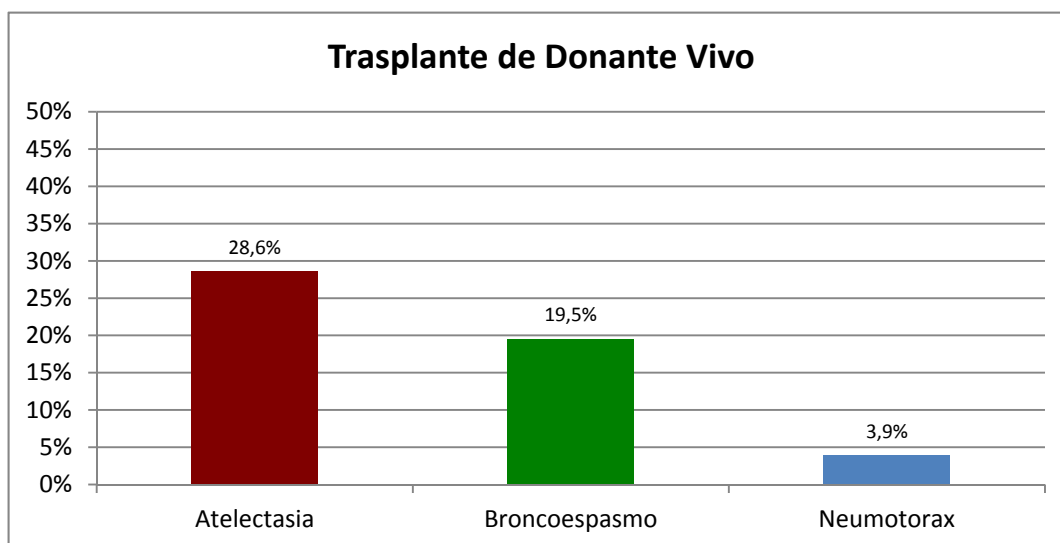
En la figuras en seguida, se examina las complicaciones respiratorias más importantes en los trasplantes de donantes vivos y cadáver. Se constata una mayor incidencia en los donantes vivos de broncoespasmo. Sin embargo, hemos observado una mayor incidencia en los donantes cadáver de derrame pulmonar. En respecto a la parálisis diafragmática, atelectasia, hemotórax y neumotorax hemos encontrado casi la misma frecuencia. Ha tenido significación estadística solo el broncoespasmo ( $p < 0,002$ ).



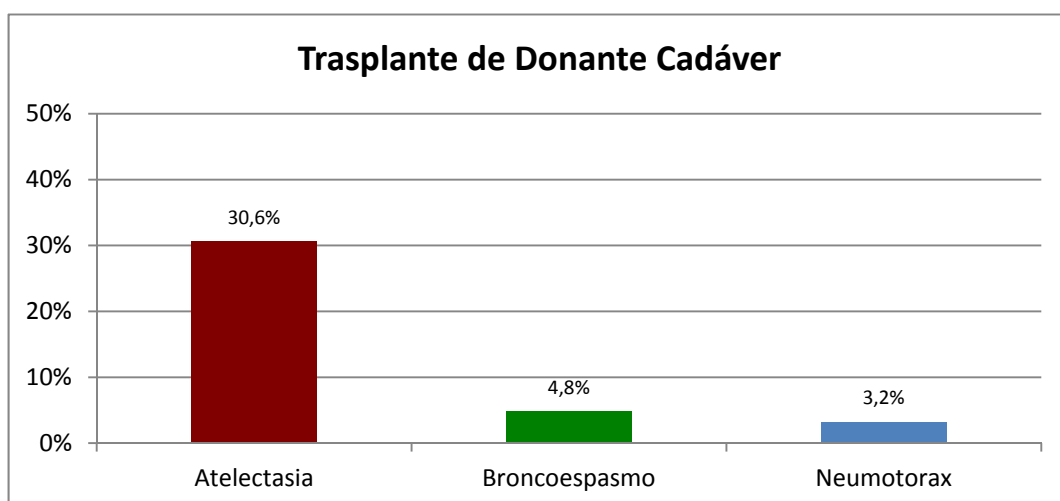
**FIGURA 73.** Incidencia de complicaciones respiratorias en trasplante de hígado procedente de donante vivo.



**FIGURA 74.** Incidencia de complicaciones respiratorias en trasplante de hígado procedente de donante cadáver.



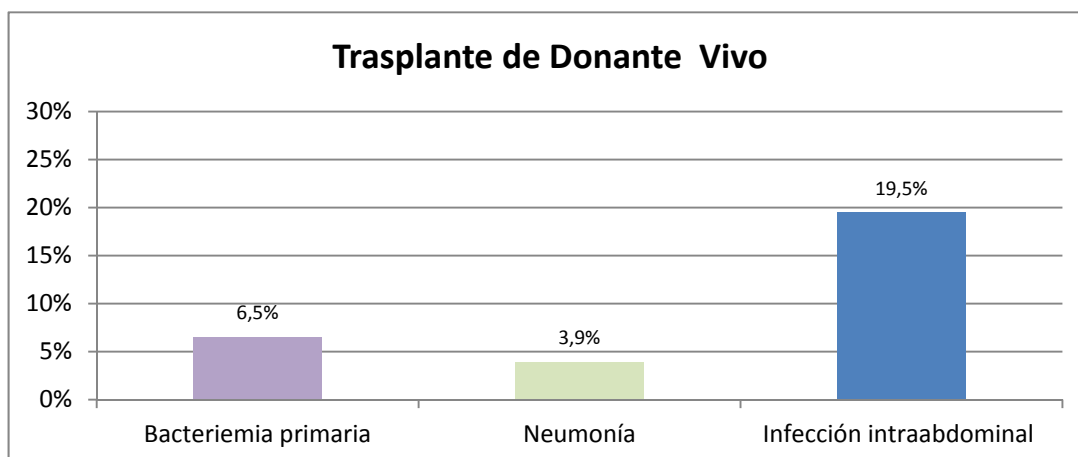
**FIGURA 75.** Incidencia de otras complicaciones respiratorias en trasplante de hígado procedente de donante vivo.



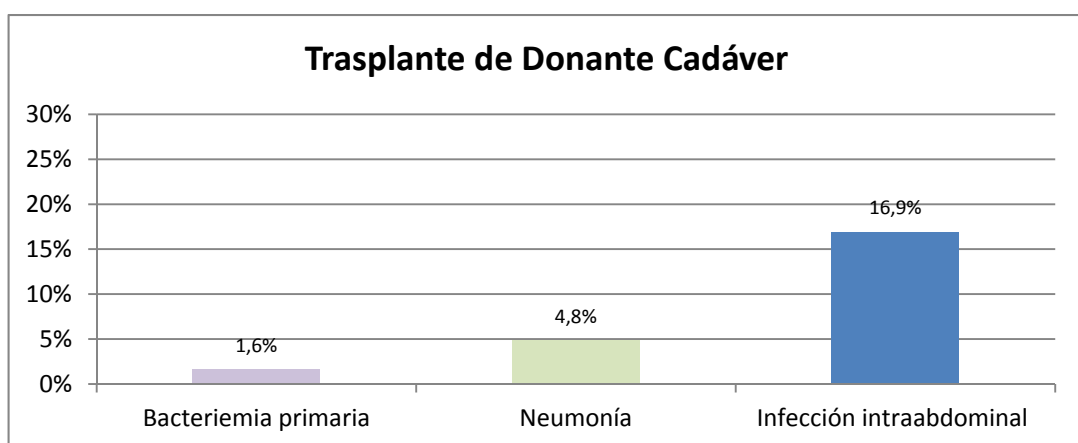
**FIGURA 76.** Incidencia de otras complicaciones respiratorias en trasplante de hígado procedente de donante cadáver.

## E. Complicaciones infecciosas

La incidencia de complicaciones infecciosas en los trasplantes de donante vivo y cadáver se indica en la figuras 77 y 78. Se constata en los trasplantes de donante vivo una mayor incidencia de bacteriemia primaria e infección intraabdominal. Sin embargo, en los trasplantes de donante cadáver se aprecia más casos de neumonías. En todos los casos analizados no hemos obtenido un valor estadísticamente significativo.



**FIGURA 77.** Incidencia de complicaciones infecciosas en trasplantes de hígado procedente de donante vivo

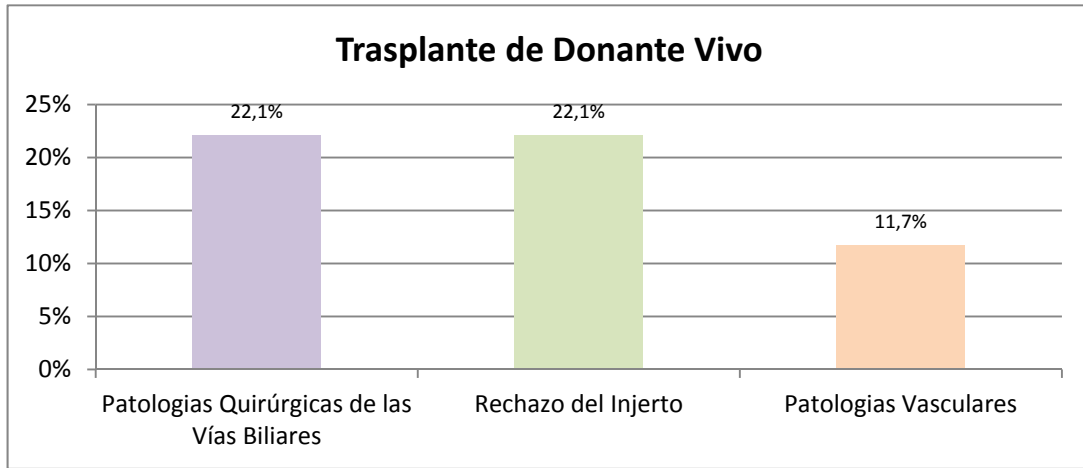


**FIGURA 78.** Incidencia de complicaciones infecciosas en trasplantes de hígado procedente de donante cadáver.

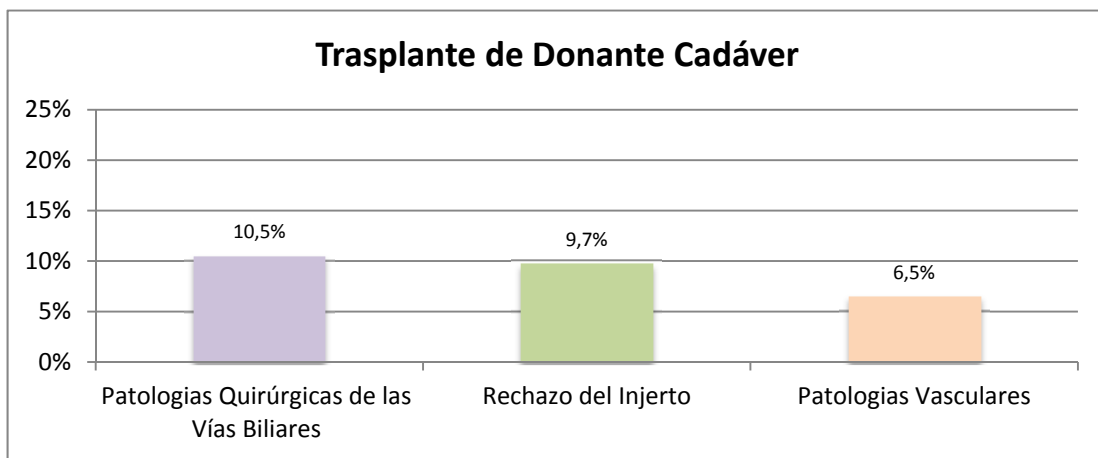
## F. Complicaciones del injerto

En las siguientes figuras se reflejan las complicaciones del injerto hepático en los trasplantes de donante vivo y cadáver. Se verifica que tuvimos entre los donantes vivos más casos de patología quirúrgica de la vía biliar, rechazo del injerto y patologías vasculares. En nuestro estudio ha salido estadísticamente significativo el rechazo del injerto ( $p < 0,002$ ) y la patología quirúrgica de la vía biliar ( $p < 0,040$ ).

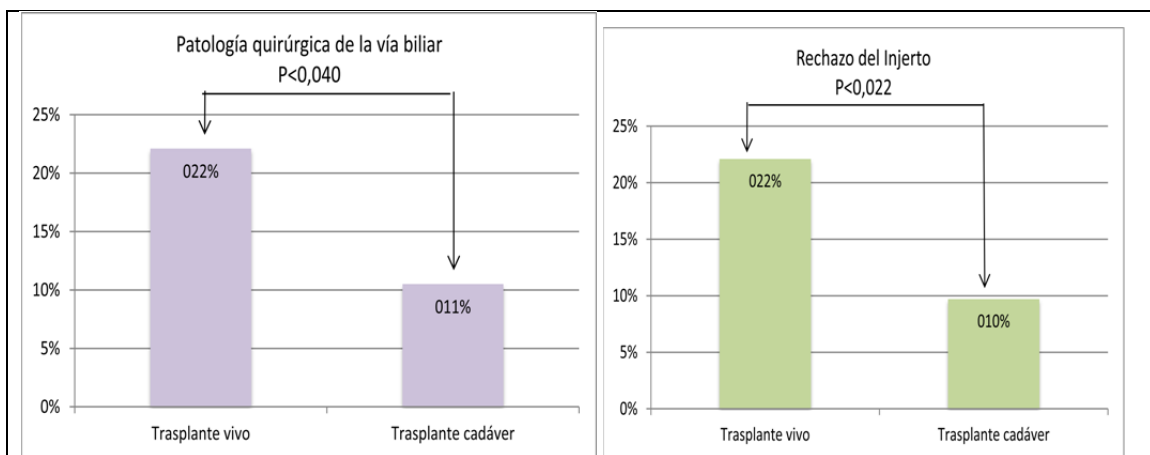




**FIGURA 79.** Incidencia de complicaciones del injerto procedente de donante vivo



**FIGURA 80.** Incidencia de complicaciones del injerto procedente de donante cadáver



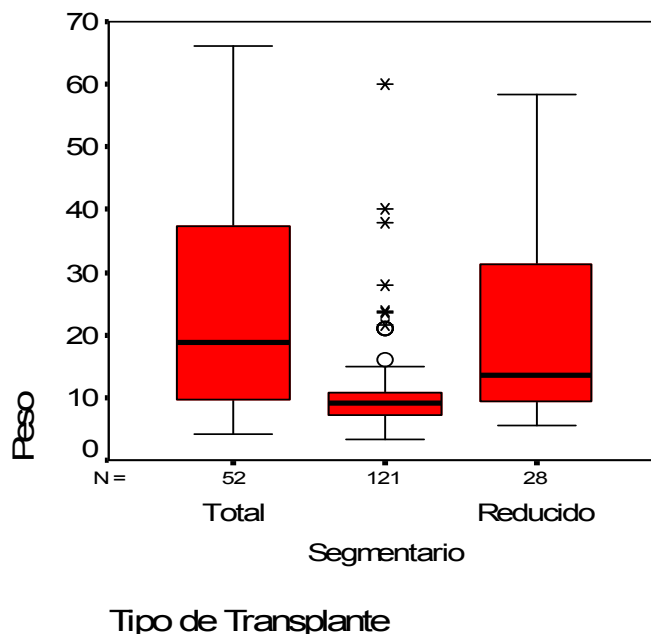
**FIGURA 81.** Incidencia del rechazo del injerto y patología quirúrgica de la vía biliar en los trasplantes de donante vivo y cadáver.

## VI. TRASPLANTE DE HÍGADO TOTAL, SEGMENTARIO Y REDUCIDO. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y COMPLICACIONES.

En este apartado se analiza si existe diferencia entre los trasplantes total, segmentario y reducido. Hemos estudiado los resultados de cada uno de ellos en relación al peso, a la enfermedad de base, a las características de la cirugía, complicaciones quirúrgicas, infecciosas y del injerto hepático.

### A. Peso

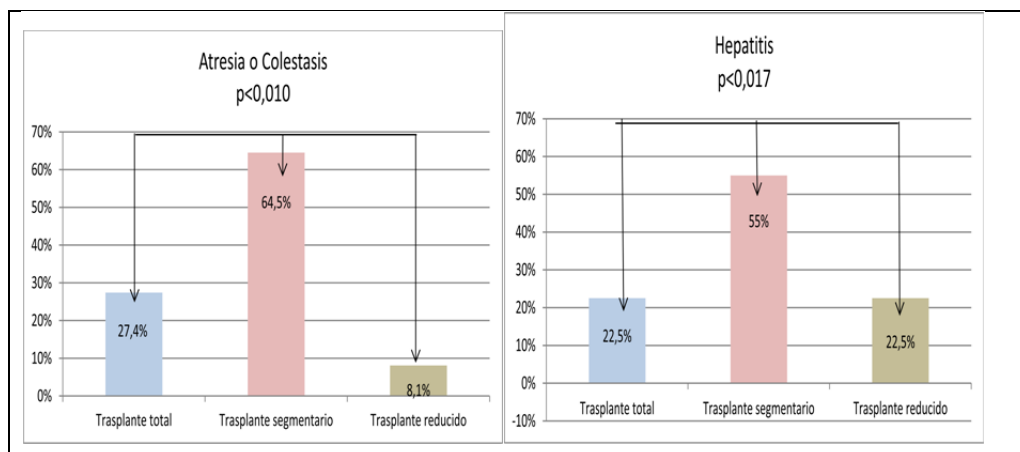
Hemos analizado la incidencia de los tipos de trasplante con el peso. Se observa en el trasplante segmentario un predominio de pacientes con bajo peso. Este estudio ha salido estadísticamente significativo con una  $p < 0,001$ .



**FIGURA 82.** Relación del peso con los tipos de trasplante ( total, segmentario y reducido).

## B. Enfermedad de base

En la **figura 83** se muestra la incidencia de atresia o colestasis y hepatitis, en los trasplantes total, segmentario y reducido.



**FIGURA 83.** Incidencia de atresia o colestasis y hepatitis en los trasplantes total, segmentario y reducido.

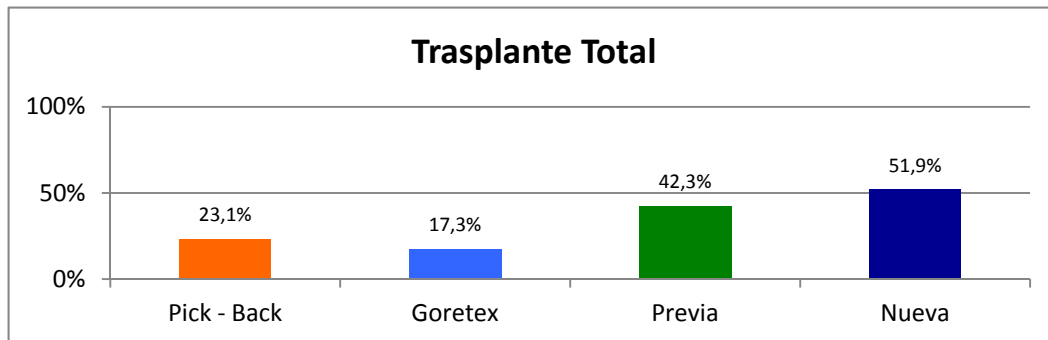
## C. Características de la cirugía

En la tabla siguiente se refleja el tiempo de isquemia del injerto, tiempo de fase anhepática y tiempo quirúrgico total en relación con el trasplante total, segmentario y reducido.

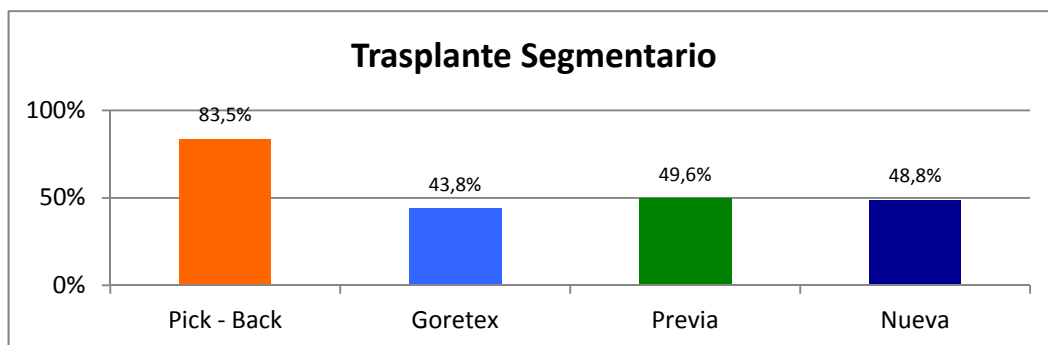
**TABLA 24.** Relación de los tiempos quirúrgicos con el trasplante total, segmentario y reducido.

	T° isquemia injerto (min) (Media ± DS) (n)	T° fase anhepática (min) (Media ± DS) (n)	T° quirúrgico (min) (Media ± DS) (n)
Trasplante total	462,33 ± 114,825 (45)	60,64 ± 11,618 (50)	474,53 ± 134,948 (49)
Trasplante segmentario	384,38 ± 130,714 (97)	64,04 ± 21,272 (116)	554,89 ± 112,067 (113)
Trasplante reducido	458,88 ± 96,926 (25)	65,74 ± 16,624 (27)	506,79 ± 139,922 (28)
P	p<0,001	No significatvo	p<0,001

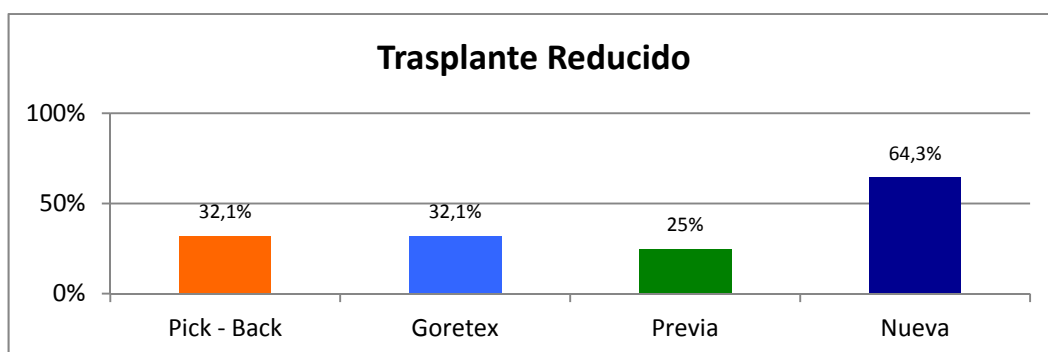
En relación a las particularidades de la cirugía de los trasplantes total, segmentario y reducido se observa que tuvimos una mayor incidencia de Pick-Back, Goretex® e Y de Roux previa en el trasplante segmentario. En el trasplante reducido sin embargo, tuvimos una incidencia más elevada de Y de Roux nueva. En nuestro análisis han salido estadísticamente significativo el Pick-Back ( $p < 0,001$ ) y el Goretex® ( $p < 0,003$ ).



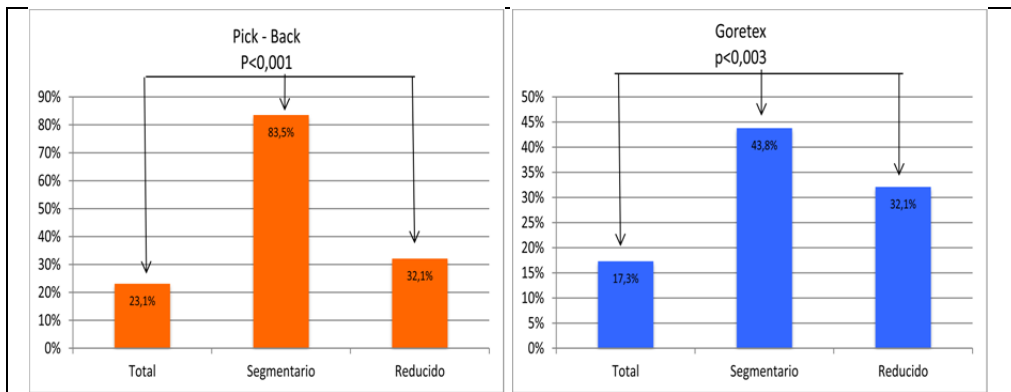
**FIGURA 84.** Particularidades en las porcentajes de las cirugías de los trasplantes de hígado total



**FIGURA 85.** Particularidades en las porcentajes de las cirugías de los trasplantes de hígado segmentario



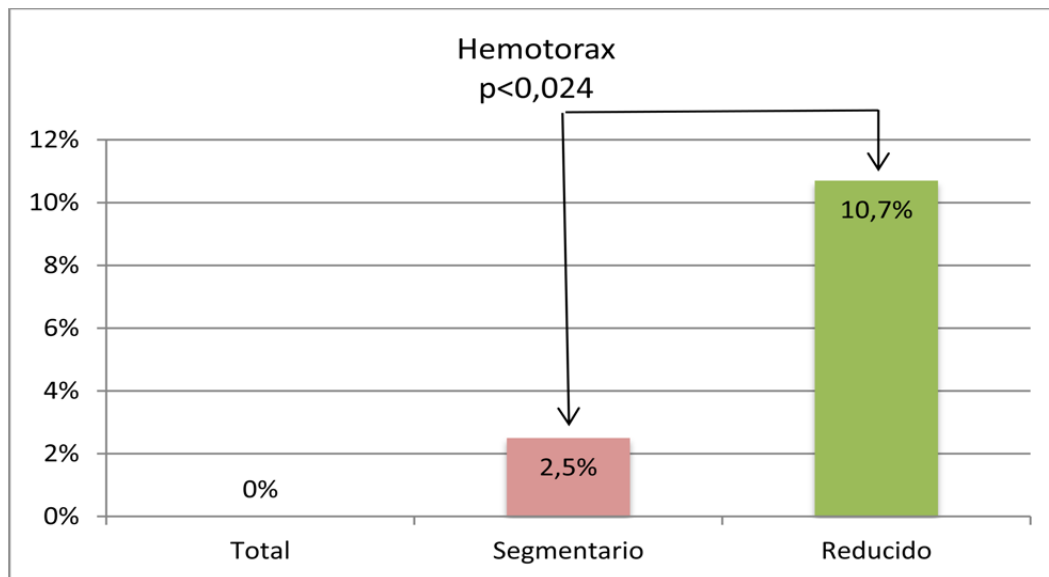
**FIGURA 86.** Particularidades en las porcentajes de las cirugías de los trasplantes de hígado reducido.



**FIGURA 87.** Incidencia de las porcentajes de Pick - Back y Goretex en los trasplantes total, segmentario y reducido.

### D. Complicaciones quirúrgicas

En la **figura 88** se observa la incidencia de hemotórax en los trasplantes total, segmentario y reducido. El hemotórax ha sido más frecuente en el trasplante reducido en comparación con el segmentario. No tuvimos casos en el trasplante total.

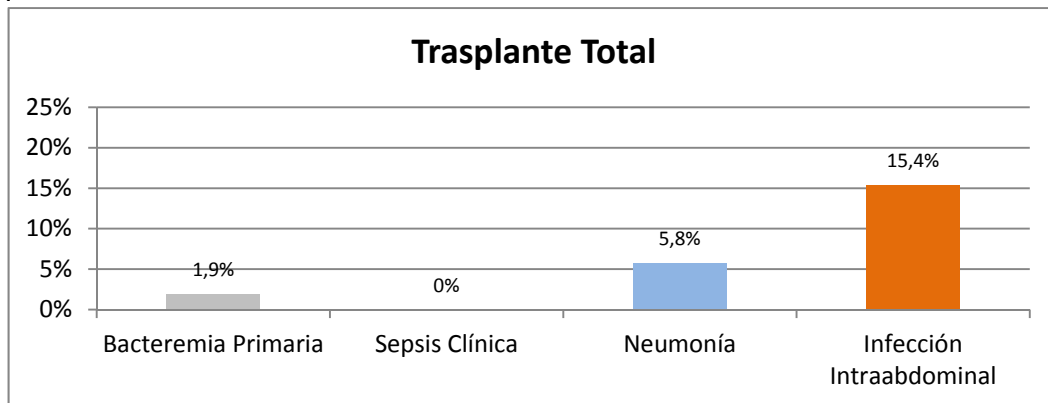


**FIGURA 88.** incidencia de hemotórax en los trasplantes total, segmentario y reducido.

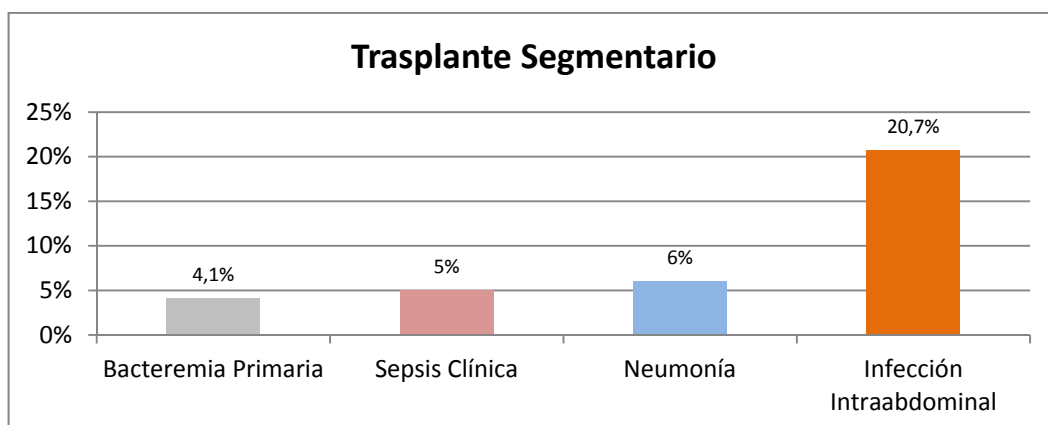
### E. Complicaciones infecciosas

Respecto a la incidencia de complicaciones infecciosas en los trasplantes total, segmentario y reducido se observa en el trasplante segmentario una mayor

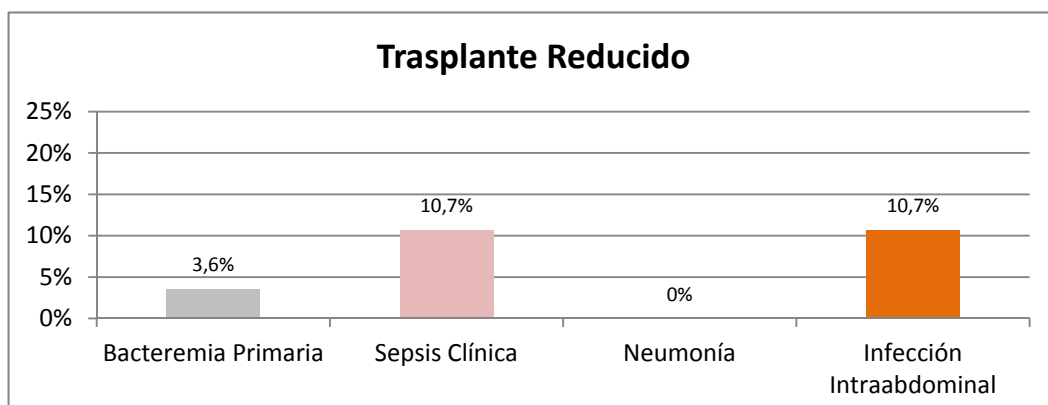
incidencia de bacteriemia primaria e infección intraabdominal. Sin embargo en el trasplante reducido se aprecia más casos de sepsis clínica. Hemos encontrado valores similares de neumonía entre los trasplantes total y segmentario y ningún caso en el trasplante reducido. En todos los casos analizados no hemos obtenido valor estadísticamente significativo.



**FIGURA 89.** Incidencias de las complicaciones infecciosas en el trasplante total



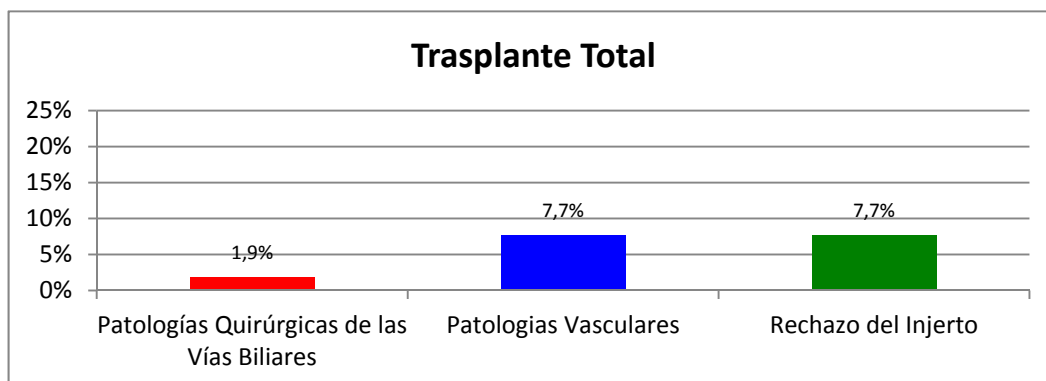
**FIGURA 90.** Incidencias de las complicaciones infecciosas en el trasplante segmentario.



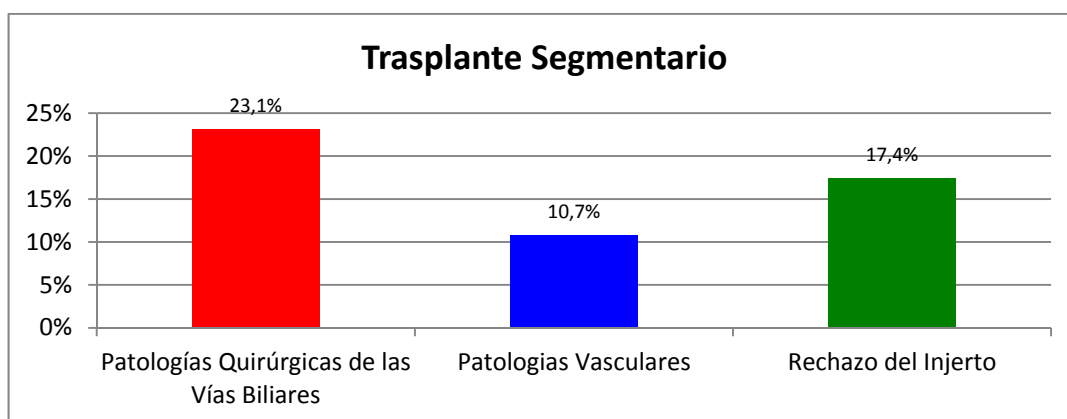
**FIGURA 91.** Incidencias de las complicaciones infecciosas en el trasplante reducido.

## F. Complicaciones del injerto

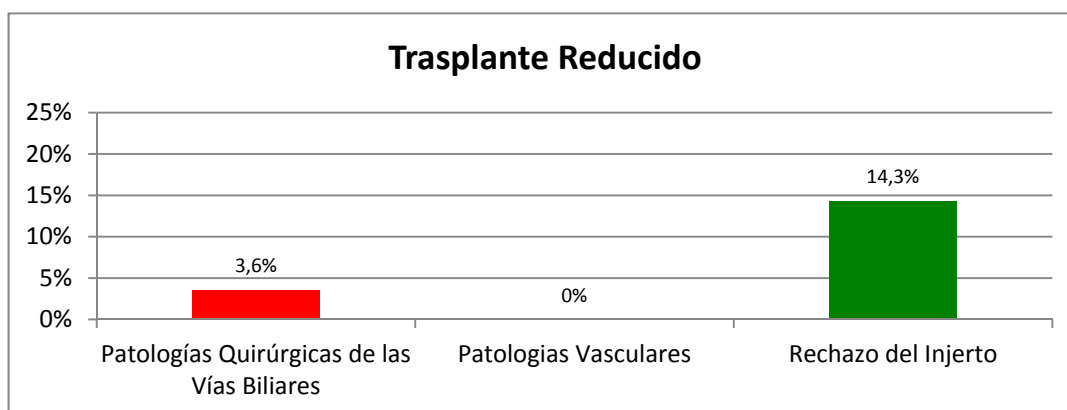
Al analizar las complicaciones del injerto hepático se objetiva una elevada incidencia de patología quirúrgica de la vía biliar, patologías vasculares y rechazo del injerto en los trasplantes segmentarios. Hemos visto en las patologías quirúrgicas de las vías biliares un valor estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ).



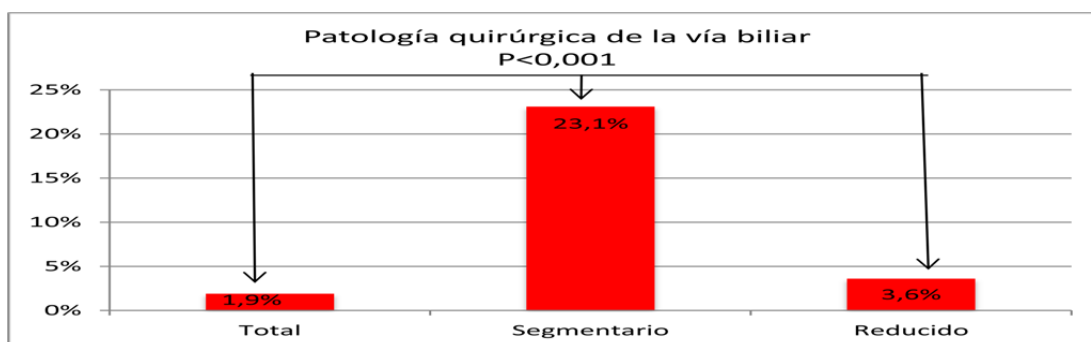
**FIGURA 92.** Incidencias de complicaciones del injerto hepático en el trasplante total.



**FIGURA 93.** Incidencias de complicaciones del injerto hepático en el trasplante segmentario.



**FIGURA 94.** Incidencias de complicaciones del injerto hepático en el trasplante reducido.



**FIGURA 95.** Incidencia de patología quirúrgica de la vía biliar en los trasplantes total, segmentario y reducido.

## VII. EVOLUCIÓN QUIRÚRGICA

Visto todo el análisis anterior, hemos estudiado los datos quirúrgicos, para valorar su posible relación con la evolución de los trasplantes.

### A. Tiempos de la cirugía en relación a las complicaciones quirúrgicas, médicas y del injerto,

En las tablas siguientes se reflejan los tiempos quirúrgicos total, de la fase anhepática y de isquemia del injerto, en relación a los distintos apartados: quirúrgicos, médicos y de complicaciones del injerto.

**TABLA 25.** Relación del tiempo quirúrgico total con complicaciones quirúrgicas, médicas y del injerto.

	T° quirúrgico total (min) (Media ± DS) (n)	P
Complicaciones biliares	589,04 ± 101,961 (26)	p<0,007
No Complicaciones biliares	517,26 ± 127,940 (164)	
Patología quirúrgica de la vía biliar	651,50 ± 151,622 (10)	p<0,001
No Patología quirúrgica de la vía biliar	520,17 ± 122,207 (180)	
Patologías vasculares	581,47 ± 116,990 (17)	P =0.064
No Patologías vasculares	521,73 ± 126,890 (173)	



**TABLA 26.** Relación de la fase anhepática con complicaciones quirúrgicas.

	T° fase anhepática (min) (Media ± DS) (n)	P
Otras complicaciones quirúrgicas	73,13 ± 34,256 (24)	p<0,006
No Otras complicaciones quirúrgicas	62,02 ± 14,806 (169)	

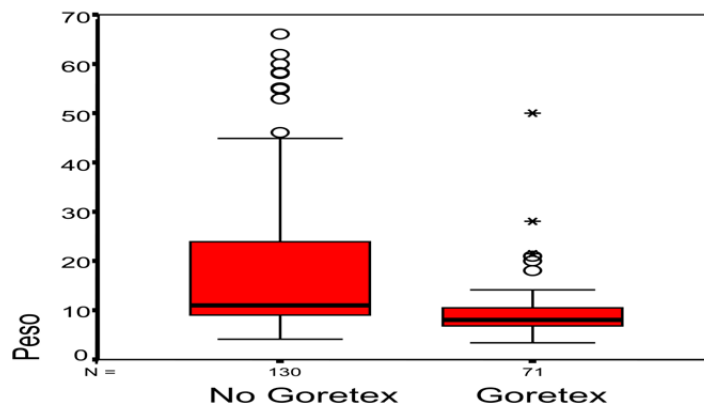
**TABLA 27.** Relación del tiempo de isquemia del injerto, con complicaciones médicas e infecciosas.

	T° isquemia injerto (min) (Media ± DS) (n)	P
Derrame pulmonar	447,14 ± 132,729 (57)	p<0,025
No Derrame pulmonar	400,68 ± 121,828 (110)	
Infección quirúrgica profunda	75,00 (1)	p<0,007
No Infección quirúrgica profunda	418,60 ± 124,755 (166)	

## B. Goretex®

### 1. Peso

Se observa, en la **figura 96**, que los pacientes que tuvieron Goretex® han tenido más bajo peso. Este estudio ha salido estadísticamente significativo (p<0,001)



**FIGURA 96.** Relación de tener o no Goretex®, con el peso

## 2. Enfermedad de base

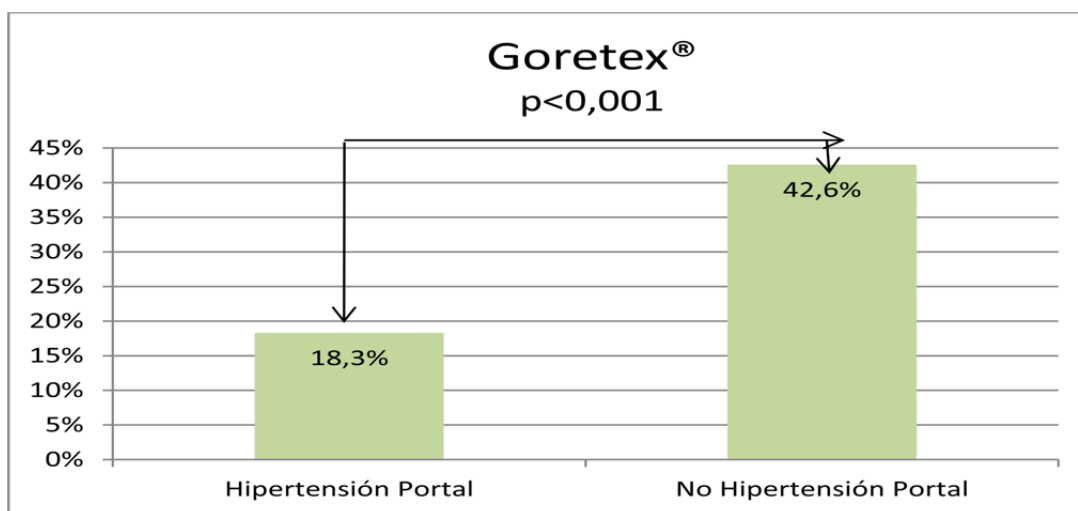
La relación de los días de Goretex® con la atresia o colestasis se refleja en la **tabla 28**. Se puede observar que en los niños con atresia o colestasis tuvieron más días de Goretex® (media de 11.68 días) mientras que en los niños que no tuvieron esta patología la media fue de 8.04 días, con una "p" significativa ( $p < 0,032$ )

**TABLA 28.** Relación de los días de Goretex®, en tener o no, atresia o colestasis

	Días de Goretex® (Media ± DS) (n)	P
Atresia o colestasis	11,68 ± 7,433 (40)	P < 0,032
No Atresia o colestasis	8,04 ± 5,295 (27)	

## 3. Indicación del trasplante

En la **figura 97** se refleja la necesidad de usar Goretex® en los pacientes con o sin hipertensión portal. Hemos observado una mayor necesidad en los pacientes sin hipertensión portal.

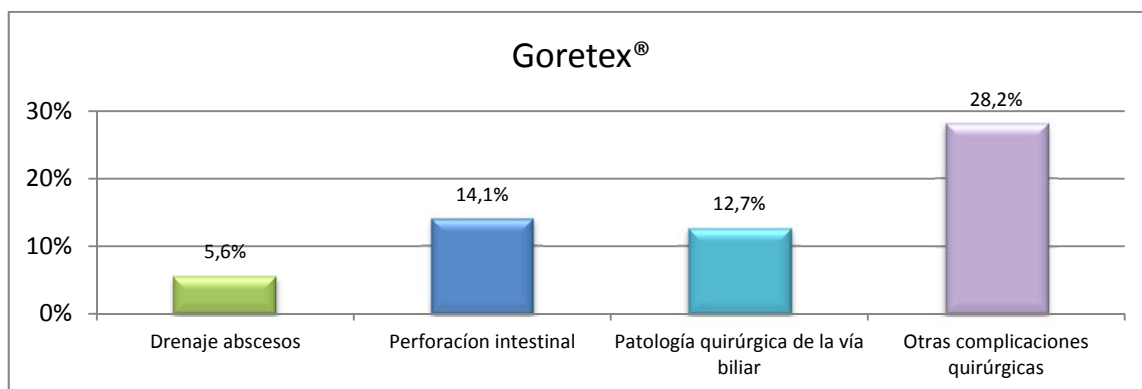


**FIGURA 97.** Incidencia de Goretex.® en los pacientes con o sin hipertensión portal.

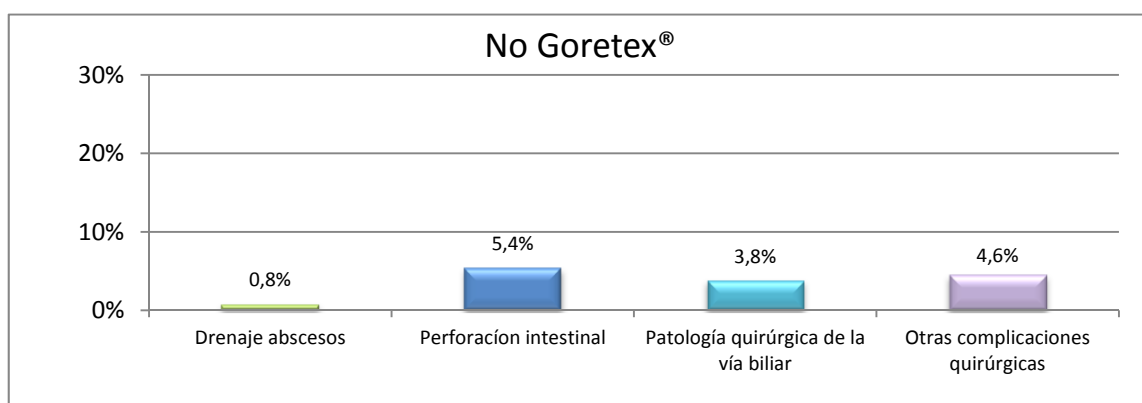
## 4. Complicaciones quirúrgicas

En las figuras siguientes se analiza si el uso de Goretex® frente al cierre directo del abdomen, implica mayor número de complicaciones quirúrgicas como drenaje de abscesos, perforación intestinal, patología quirúrgica de la vía biliar así

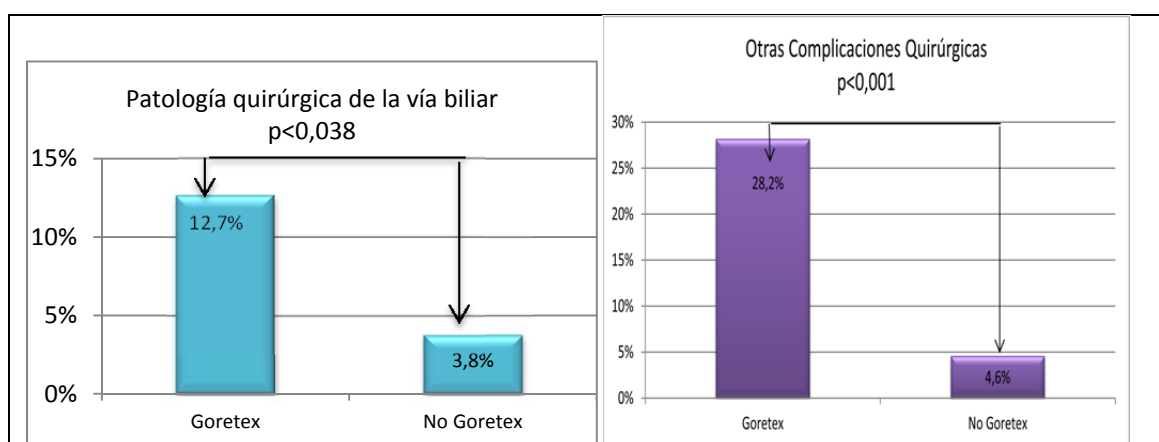
como otras complicaciones quirúrgicas. Se observa en general que tuvimos más complicaciones con el uso de Goretex®. En nuestro estudio ha salido estadísticamente significativo la patología quirúrgica de la vía biliar ( $p < 0,038$ ) y otras complicaciones quirúrgicas ( $p < 0,001$ ).



**FIGURA 98.** El uso del Goretex® en el porcentaje de drenaje de abscesos, perforación intestinal, patología quirúrgica de la vía biliar y otras complicaciones quirúrgicas.



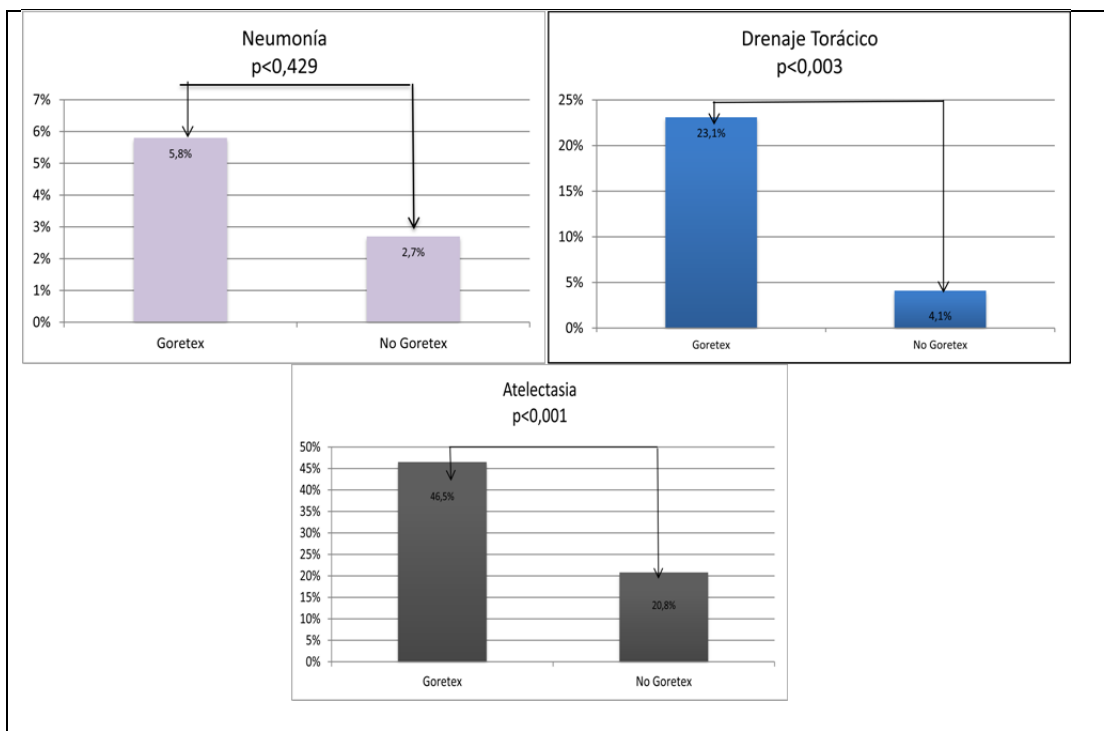
**FIGURA 99.** No uso de Goretex® en el porcentaje de drenaje de abscesos, perforación intestinal, patología quirúrgica de la vía biliar y otras complicaciones quirúrgicas.



**FIGURA 100.** Incidencia de la patología quirúrgica de la vía biliar y de otras complicaciones en el uso o no de Goretex®.

## 5. Complicaciones respiratorias

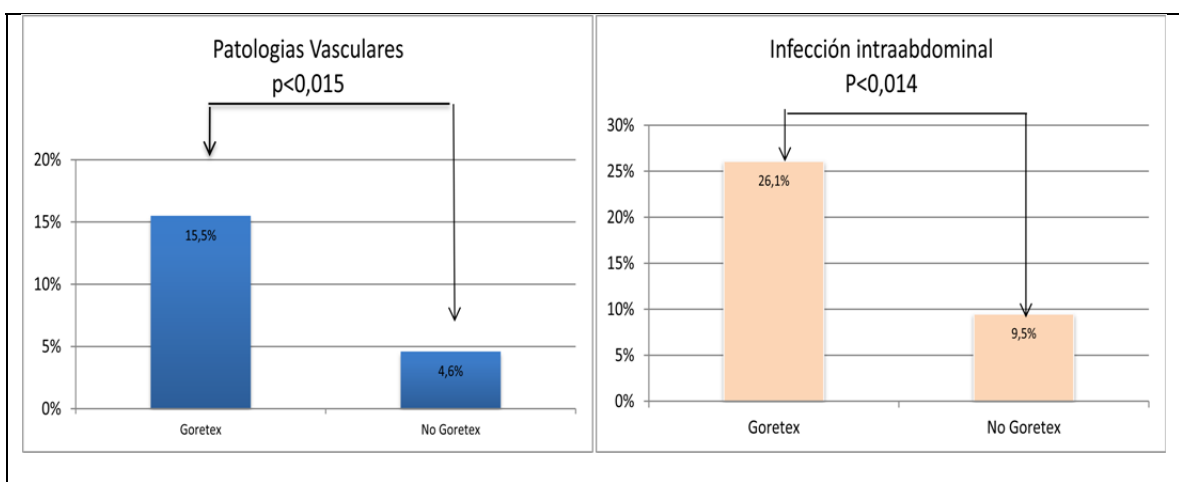
En la **figura 101** se expone la incidencia de neumonía, drenaje torácico y atelectasia en relación al empleo o no de Goretex®.



**FIGURA 101.** Incidencia de neumonía, drenaje torácico y atelectasia en relación al empleo de Goretex® o no.

## 6. Complicaciones infecciosas y del injerto

En la **figura 102** se refleja la frecuencia de patologías vasculares e infección intraabdominal en la utilización del Goretex® o no.

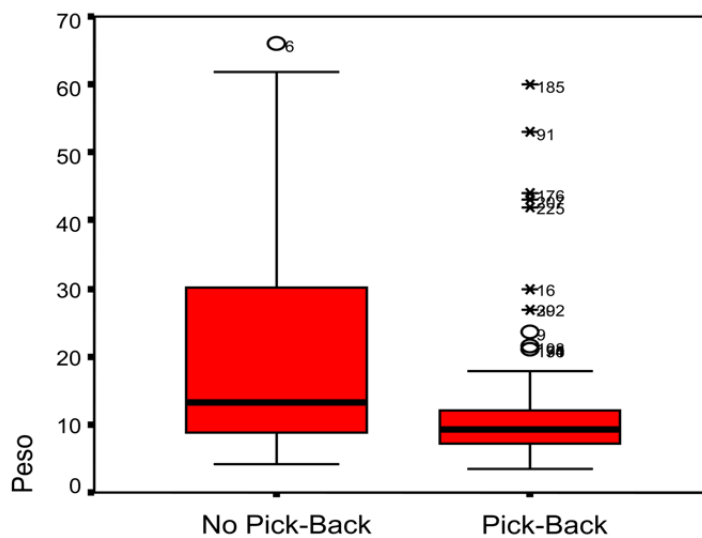


**FIGURA 102.** Frecuencia de patologías vasculares e infección intraabdominal en la utilización de Goretex® o no.

## C. Pick - Back

### 1. Peso

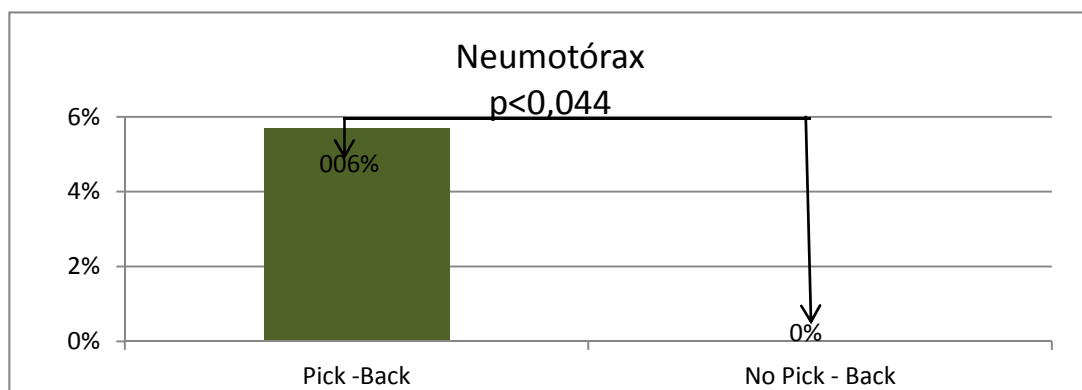
La relación de Pick- Back con el peso se evidencia en la **figura 103**. Se observa que los niños con Pick - Back tuvieron más bajo peso. La relación es estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ )



**FIGURA 103.** Relación del peso con el empleo o no Pick-Back.

### 2. Complicaciones quirúrgicas

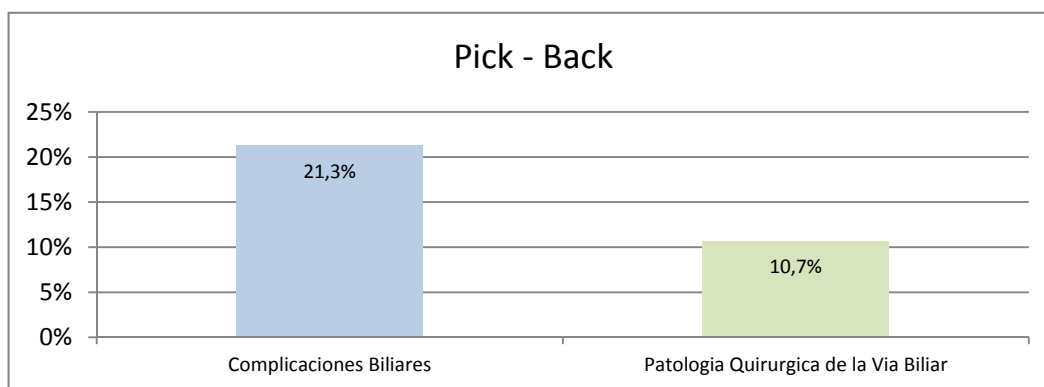
En la **figura 104** se verifica la frecuencia de neumotórax en relación en tener o no Pick-Back.



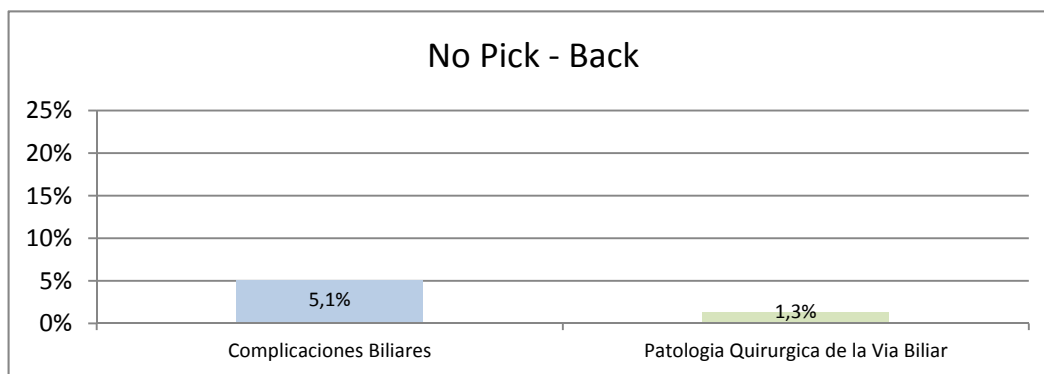
**FIGURA 104.** Incidencia de neumotórax en tener o no Pick - Back.

## 1. Complicaciones del injerto

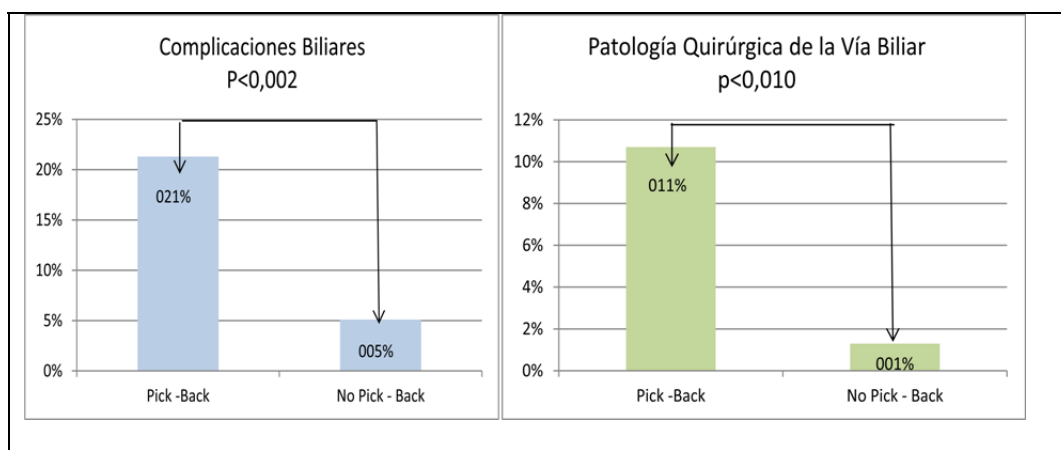
En las **figuras 105, 106 y 107** se analiza el empleo o no de Pick - Back con las complicaciones biliares y de la patología quirúrgica de la vía biliar. Este análisis ha sido estadísticamente significativo.



**FIGURA 105.** Incidencia de Pick - Back en las complicaciones biliares y en la patología quirúrgica de la vía biliar.



**FIGURA 106.** Incidencia de no Pick - Back en las complicaciones biliares y en la patología quirúrgica de la vía biliar.

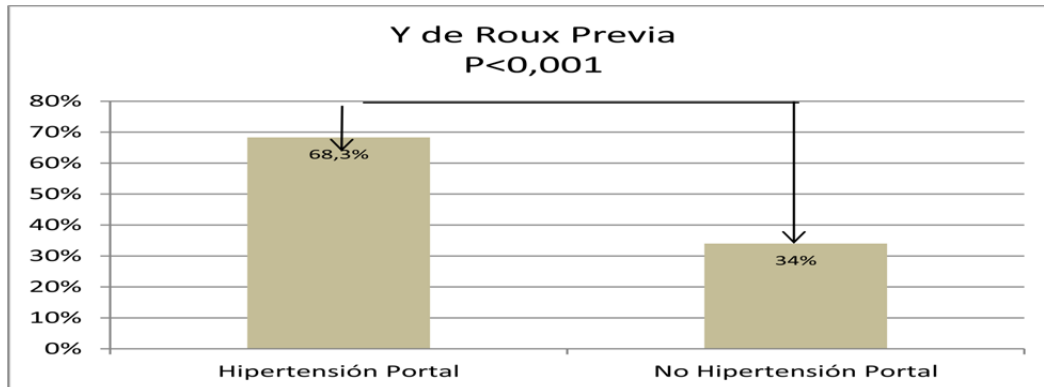


**FIGURA 107.** Incidencia de complicaciones biliares y de patología quirúrgica de la vía biliar en tener o no Pick - Back .

## D. Y de Roux

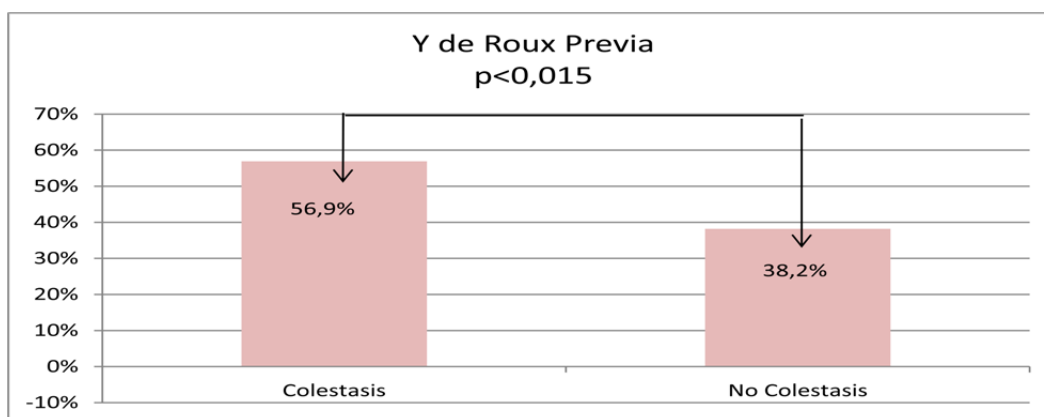
### 1. Indicación de trasplante

En la **figura 108** se observa la incidencia de Y de Roux previa relacionada en tener o no hipertensión portal.



**FIGURA 108.** Incidencia de Y de Roux previa relacionado en tener o no hipertensión portal.

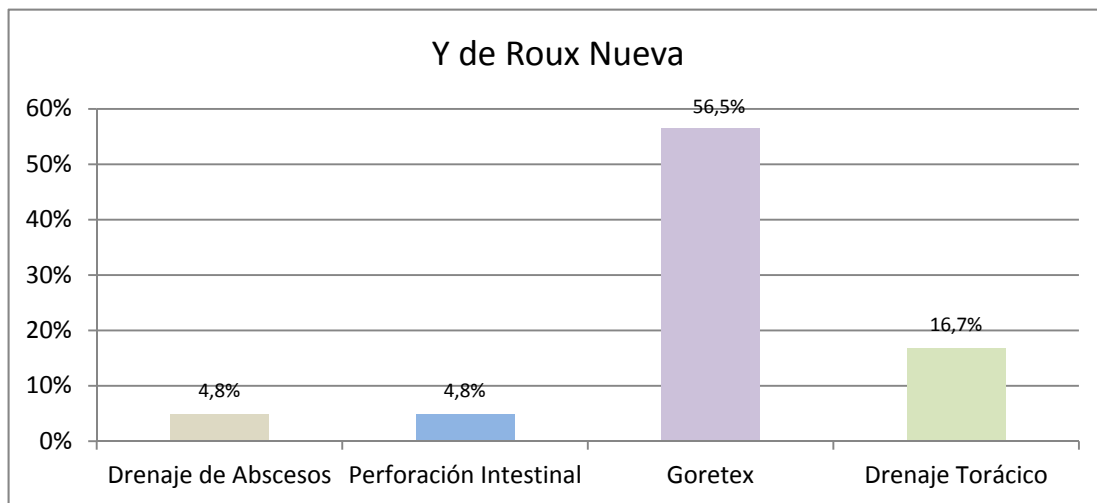
En la **figura 109** se muestra la incidencia Y de Roux previa en relación en tener o no colestasis.



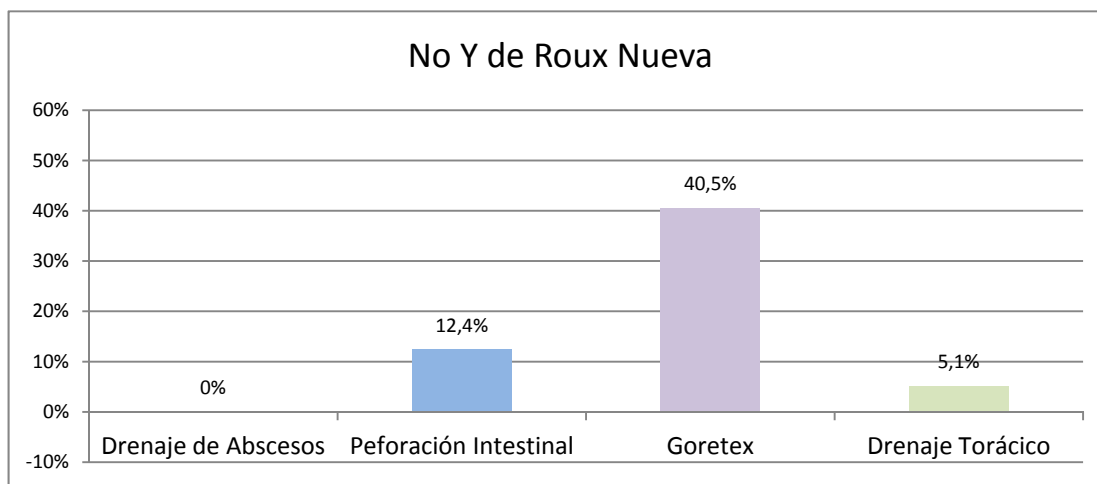
**FIGURA 109.** Incidencia de Y de Roux previa en relación a tener o no colestasis.

## 2. Características y complicaciones quirúrgicas

En las figuras siguientes se muestra la incidencia de tener o no Y de Roux nueva en respecto a los siguientes apartados: drenaje de abscesos, perforación intestinal, Goretex® y drenaje de tórax. Hemos observado una mayor incidencia de drenaje de abscesos, tórax y el uso de Goretex® en la Y de Roux nueva. Este análisis no ha salido estadísticamente significativo



**FIGURA 110.** Incidencia de Y de Roux nueva, en respecto a la drenaje de abscesos, perforación intestinal, Goretex® y drenaje torácico.

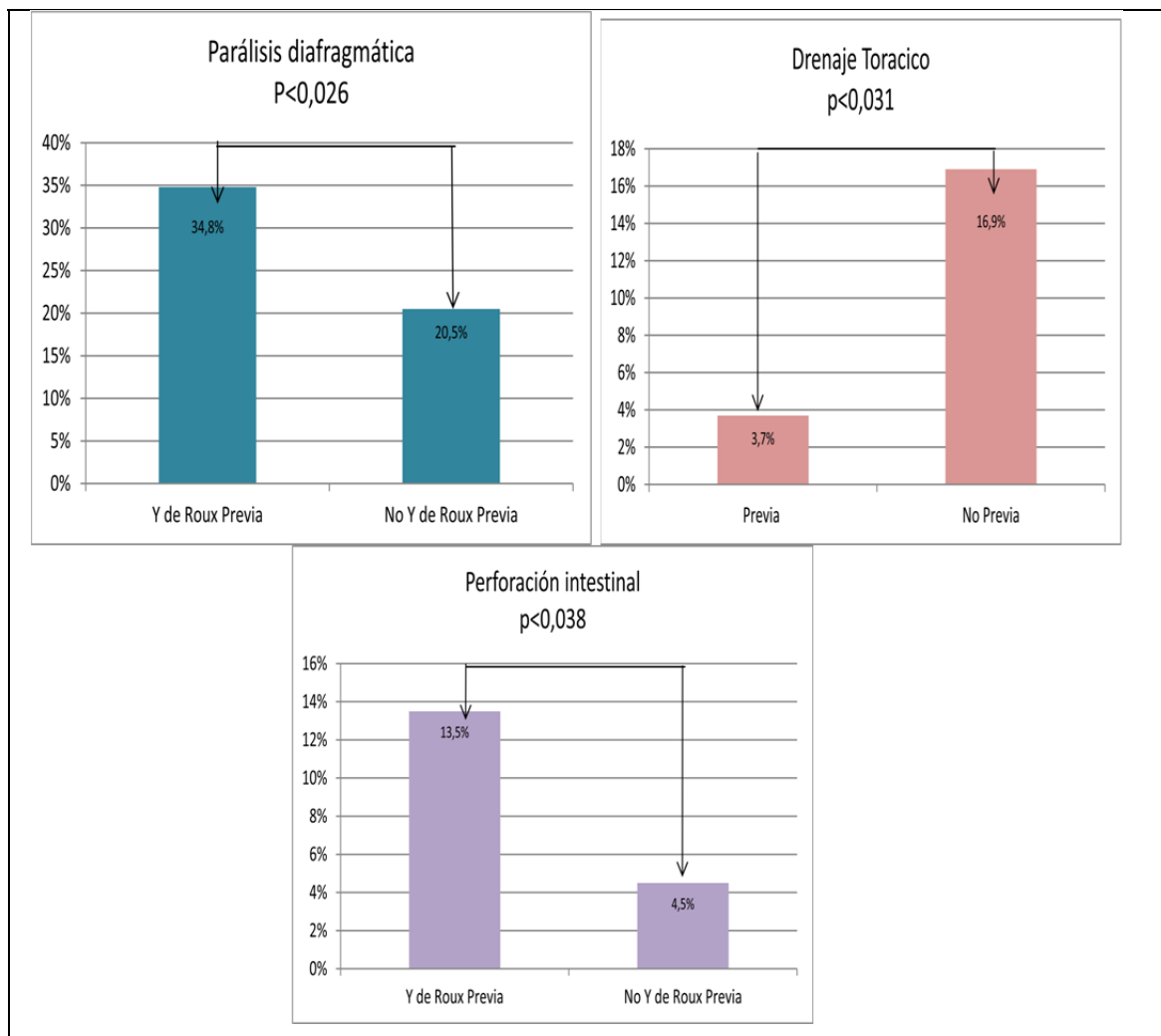


**FIGURA 111.** Incidencia de no tener Y de Roux nueva, en respecto a la drenaje de abscesos, perforación intestinal, Goretex® y drenaje torácico.



### 3. Complicaciones quirúrgicas y respiratorias

En la **figura 112** se refleja la incidencia de parálisis diafragmática, drenaje torácico y perforación intestinal en relación al empleo de Y de Roux Previa.

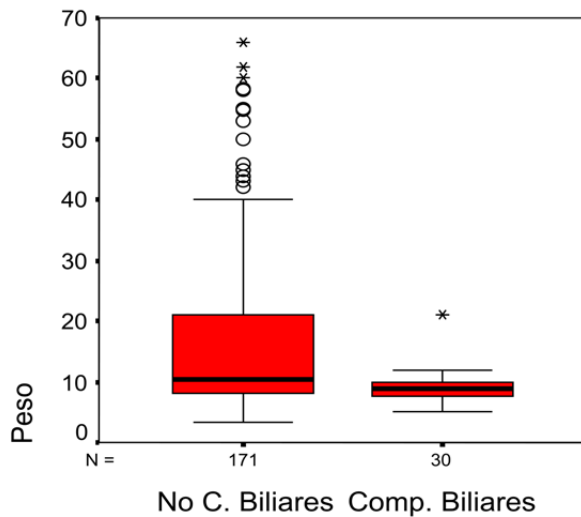


**FIGURA 112.** Incidencia de parálisis diafragmática, drenaje torácica y perforación intestinal en relación al empleo de Y de Roux previa o no.

## E. Complicaciones Biliares

### 1. Peso

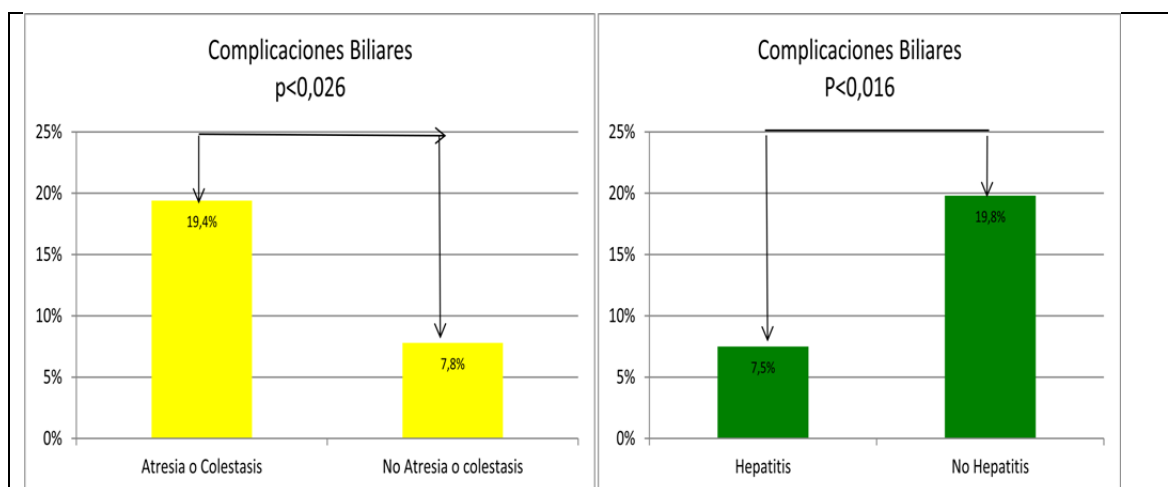
La relación de las complicaciones biliares con el peso se evidencia en la **figura 113**. Se verifica que los niños con complicaciones biliares presentan un peso marcadamente inferior, con significación estadística ( $p < 0,005$ ).



**FIGURA 113.** Relación del peso en tener o no complicaciones biliares.

### 2. Enfermedad de base

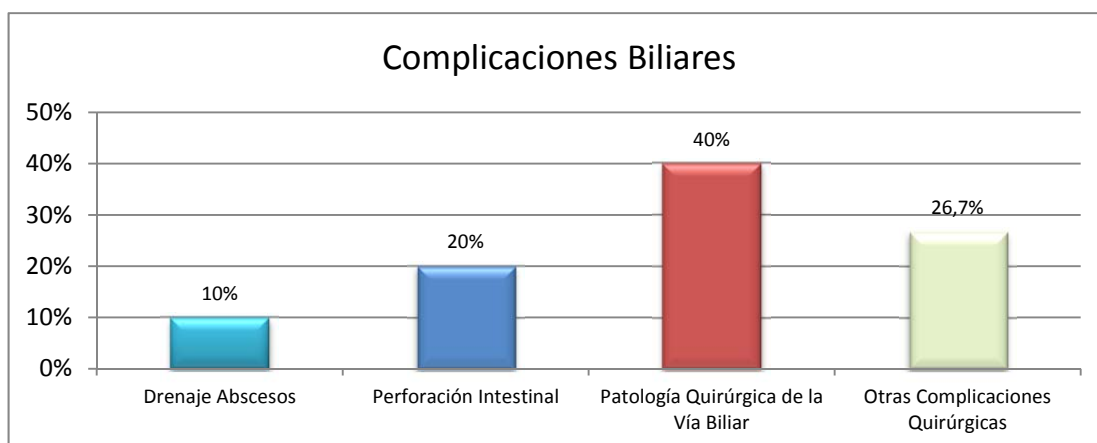
Se muestra en la **figura 114** la incidencia de complicaciones biliares en relación con atresia o colestasis y hepatitis, frente a otras complicaciones.



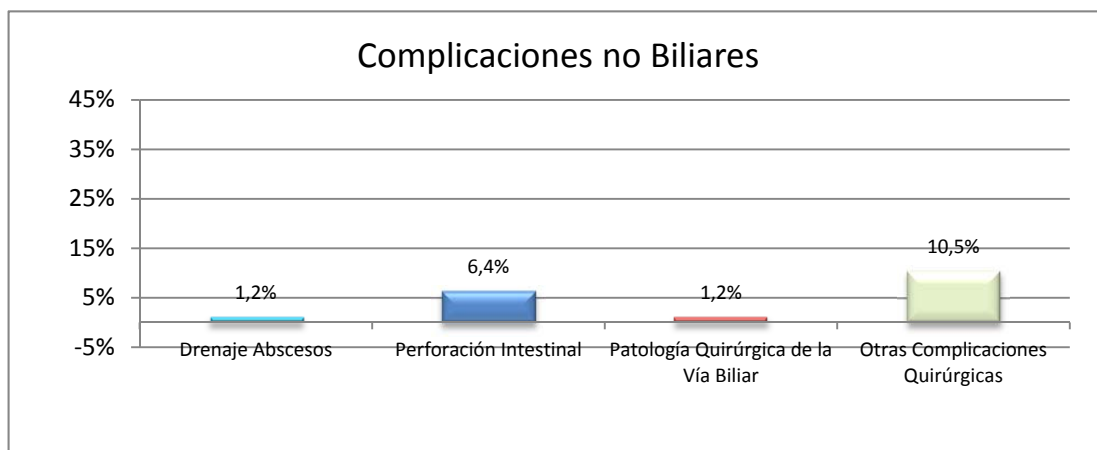
**FIGURA 114.** incidencia de complicaciones biliares, en relación en tener o no atresia o colestasis y hepatitis.

### 3. Complicaciones quirúrgicas

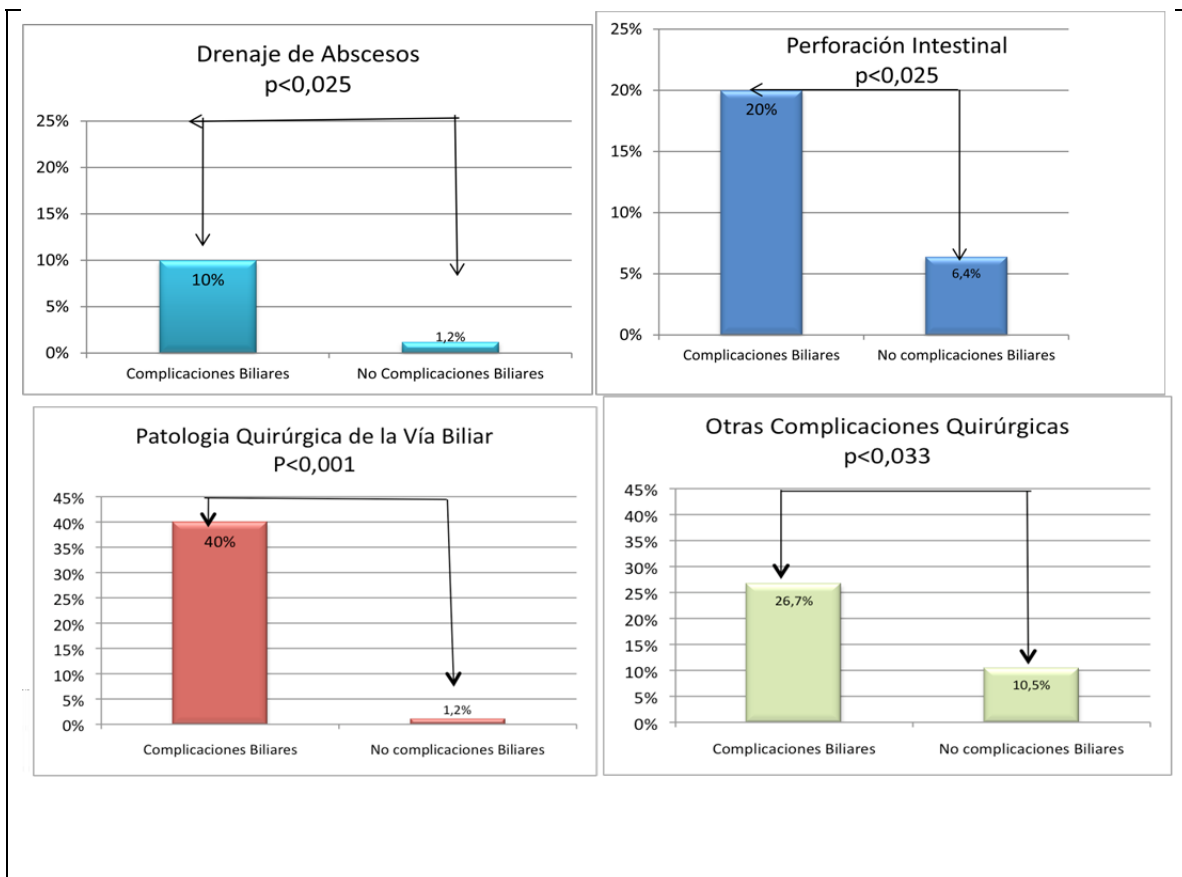
En las figuras siguientes se refleja la incidencia de las complicaciones biliares en comparación con las complicaciones no biliares, que se asocian con drenaje de abscesos, perforación intestinal, patología quirúrgica de la vía biliar y otras complicaciones quirúrgicas. Hemos tenido en nuestro estudio más patologías quirúrgicas, infecciosas y técnicas quirúrgicas en las complicaciones biliares. Todas las variables estudiadas han salido con valor estadísticamente significativo.



**FIGURA 115.** Incidencia de las complicaciones biliares que se asocian a drenaje de abscesos, perforación intestinal, patología quirúrgica de la vía biliar y otras complicaciones quirúrgicas.



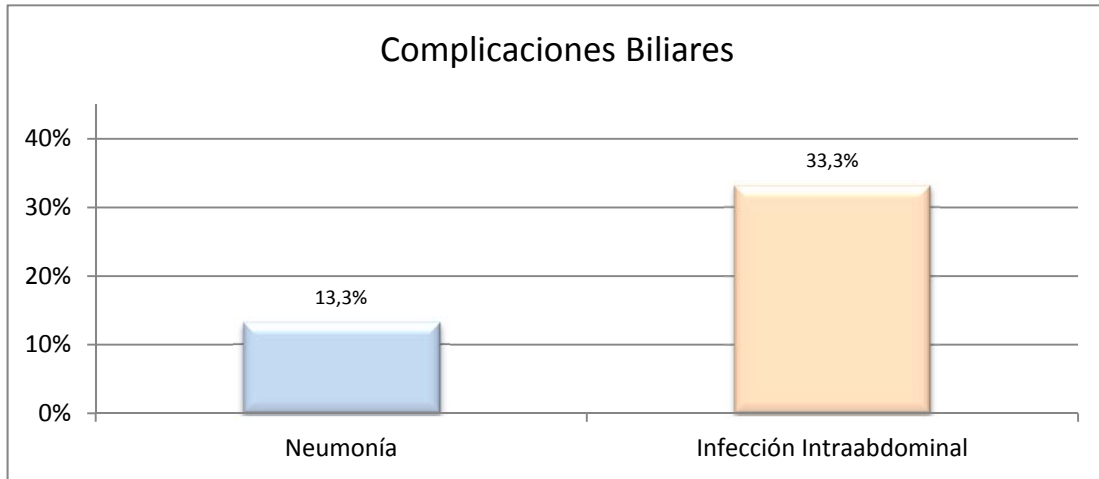
**FIGURA 116.** Incidencia de las complicaciones no biliares que se asocian a drenaje de abscesos, perforación intestinal, patología quirúrgica de la vía biliar y otras complicaciones quirúrgicas.



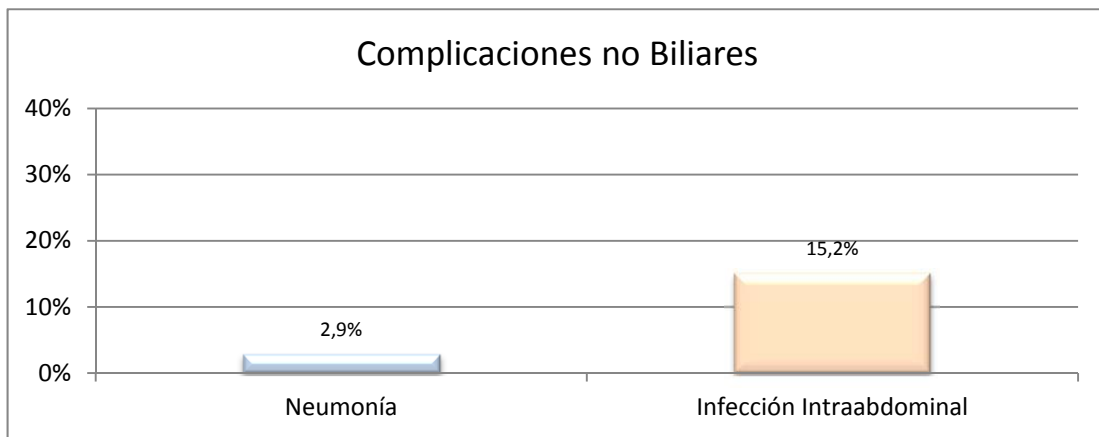
**FIGURA 117.** Incidencia de drenaje de abscesos , perforación intestinal, de patología quirúrgica biliar y de otras complicaciones quirúrgicas, en respecto en tener o no complicaciones biliares.

#### 4. Complicaciones infecciosas

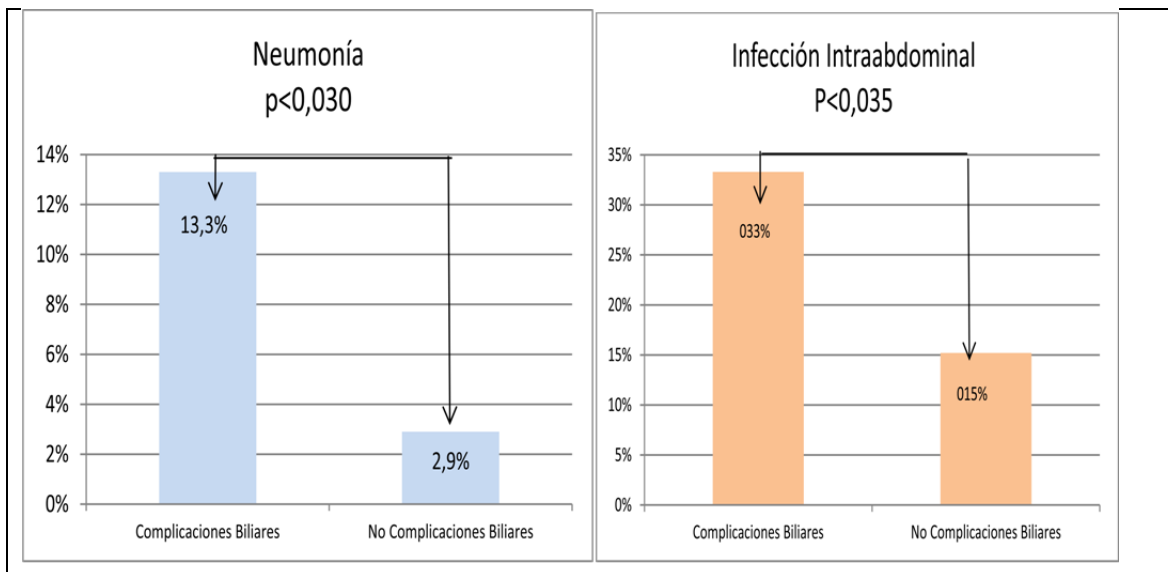
En las figuras siguientes se analiza la incidencia de las complicaciones biliares en comparación con las complicaciones no biliares que se asocian a neumonía e infección intraabdominal. Se observa que tuvimos más incidencia de neumonía y infección intraabdominal en las complicaciones biliares. Este análisis ha salido con valor estadísticamente significativo.



**FIGURA 118.** Incidencia de las complicaciones biliares que se asocian con neumonía e infección intraabdominal



**FIGURA 119.** Incidencia de las complicaciones no biliares que se asocian con neumonía e infección intraabdominal.

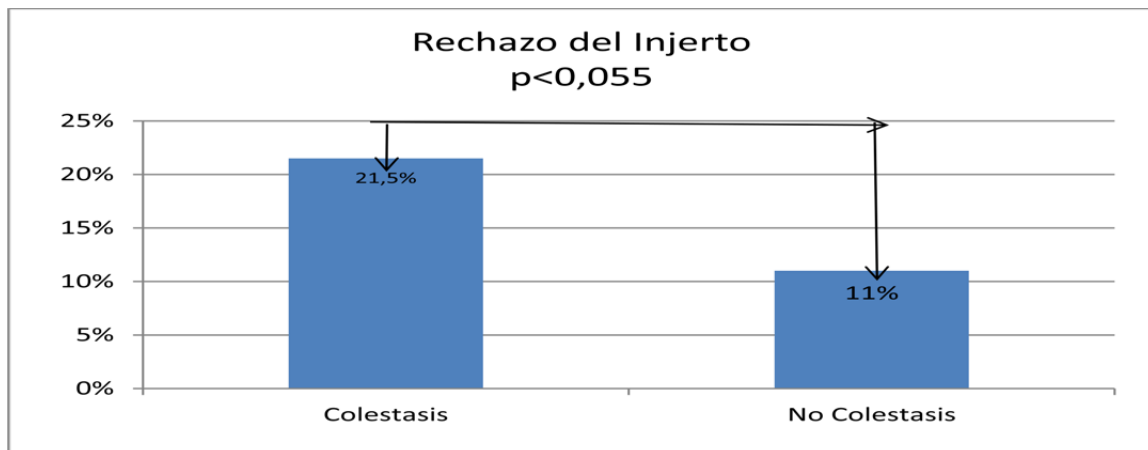


**FIGURA 120.** Incidencia de neumonía y infección intraabdominal asociado o no a complicaciones biliares.

## F. Rechazo del injerto

### 1. Indicación de trasplante

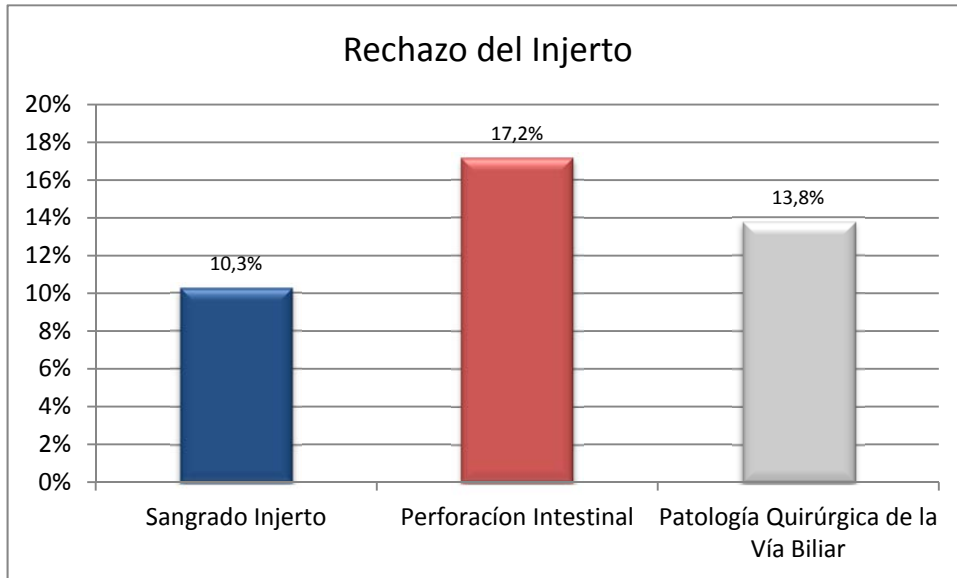
En la **figura 121** se observa la incidencia de rechazo del injerto en los pacientes con colestasis frente a los pacientes sin colestasis.



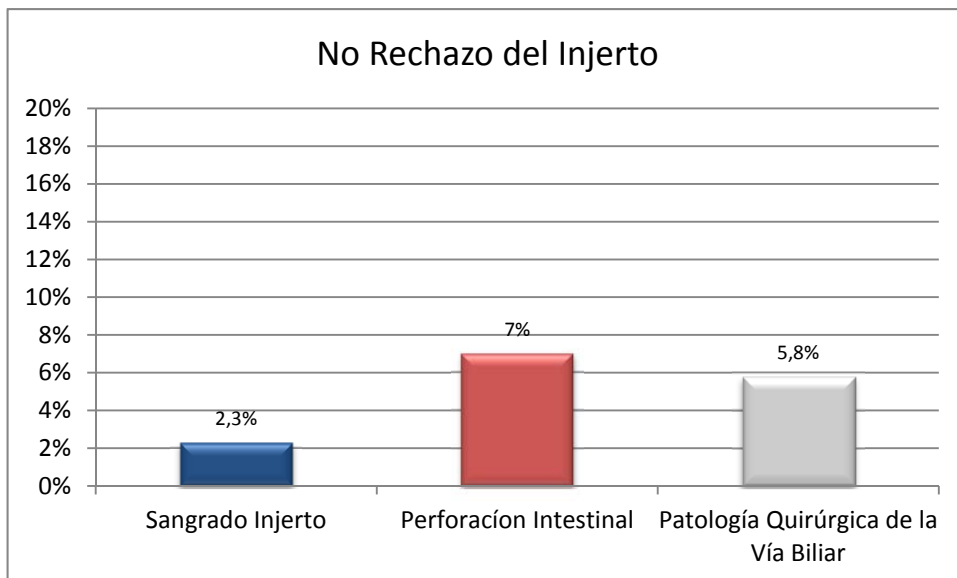
**FIGURA 121.** Incidencia del rechazo del injerto en pacientes con y sin colestasis.

### 2. Complicaciones quirúrgicas

En las figuras siguientes se analizan la incidencia de rechazo o no del injerto que se asocia a sangrado del injerto, perforación intestinal y patología quirúrgica de la vía biliar. Se observa que tuvimos más casos de complicaciones quirúrgicas con el rechazo del injerto. En los casos analizados no hemos tenido valor significativo estadísticamente.



**FIGURA 122.** Incidencias del Rechazo del Injerto que se complican con sangrado del injerto, perforación intestinal y patología quirúrgica de la vía biliar.

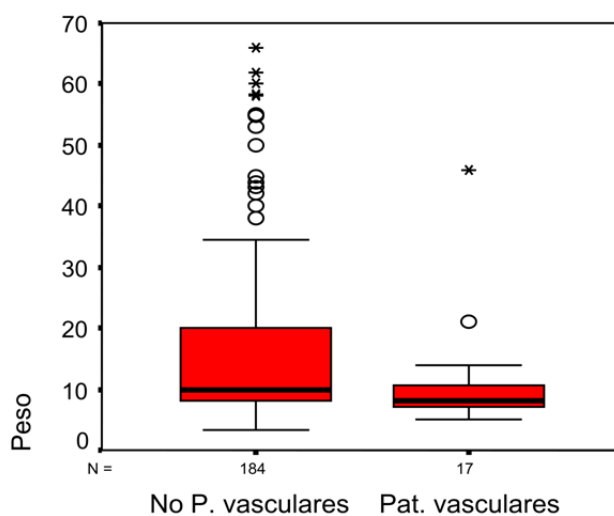


**FIGURA 123.** Incidencias de no Rechazo del Injerto que se complica con sangrado del injerto, perforación intestinal y patología quirúrgica de la vía biliar.

## G. Patologías Vasculares

### 1. Peso

La relación de las patologías vasculares con el peso se evidencia en la **figura 124**. Se verifica que los niños con complicaciones vasculares presentan un peso marcadamente inferior, con significación estadística ( $p < 0,02$ ).



**FIGURA 124.** Relación del peso en tener o no complicaciones vasculares.

## H. Resultados Infecciosos

### 1. Características de la cirugía

En las tablas que se exponen a continuación se detalla un estudio de la media de días de canalización de arteria, días de CVC no femoral, días de ventilación mecánica, días de Goretex®, días de drenaje abdominal y días de nutrición parenteral en relación a las complicaciones infecciosas.



**TABLA 29.** Relación de días de arteria y CVC no femoral, con la bacteremia primaria o sin ella.

	Días de arteria (Media ± DS) (n)	Días de CVC no femoral (Media ± DS) (n)
Bacteremia primaria	8,00 ± 4,427 (6)	18,00 ± 10,545 (6)
No bacteremia primaria	6,39 ± 7,465 (137)	12,57 ± 11,419 (145)
P	P<0,025	P<0,042

**TABLA 30.** Relación de los días de ventilación mecánica con la neumonía o no.

	Días de ventilación mecánica (Media ± DS) (n)
Neumonía	16,89 ± 16,244 (9)
No Neumonía	6,51 ± 9,291 (187)
P	p<0,002

**TABLA 31.** Relación de los días de Goretex® y de drenaje abdominal con la infección abdominal o no.

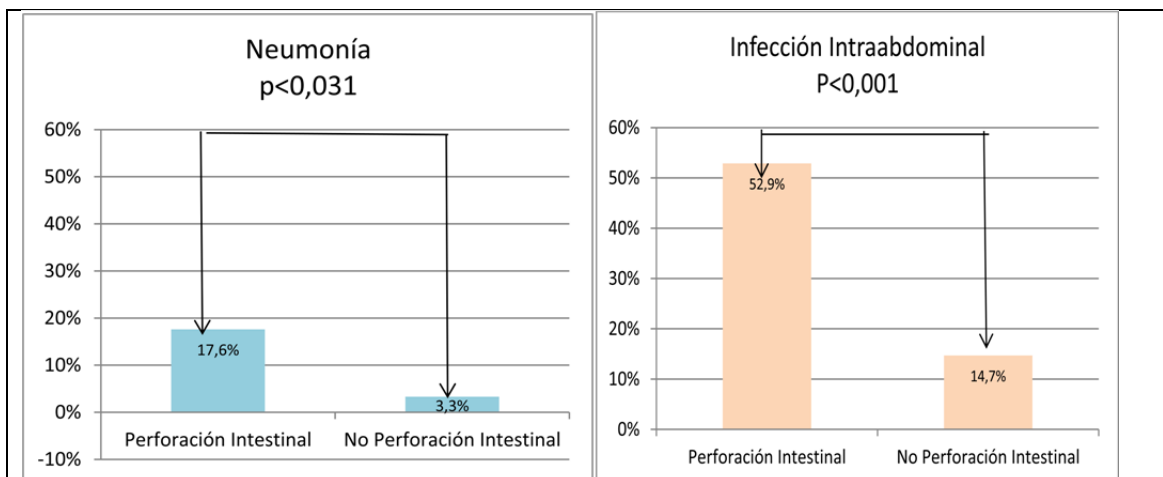
	Días de Goretex® (Media ± DS) (n)	Días de drenaje abdominal (Media ± DS) (n)
Infección intraabdominal	14,69 ± 9,978 (16)	17,28 ± 11,748 (32)
No Infección intraabdominal	8,80 ± 4,862 (51)	9,20 ± 6,698 (159)
P	P<0,002	P<0,001

**TABLA 32.** Relación de los días de CVC no femoral y nutrición parenteral con la sepsis clínica, o sin ella.

	Días de CVC no femoral (Media ± DS) (n)	Días de nutrición parenteral (Media ± DS) (n)
Sepsis clinica	19,78 ± 19,486 (9)	19,78 ± 19,892 (9)
No sepsis clinica	12,55 ± 10,576 (187)	10,12 ± 8,910 (182)
P	P<0,05	P<0.004

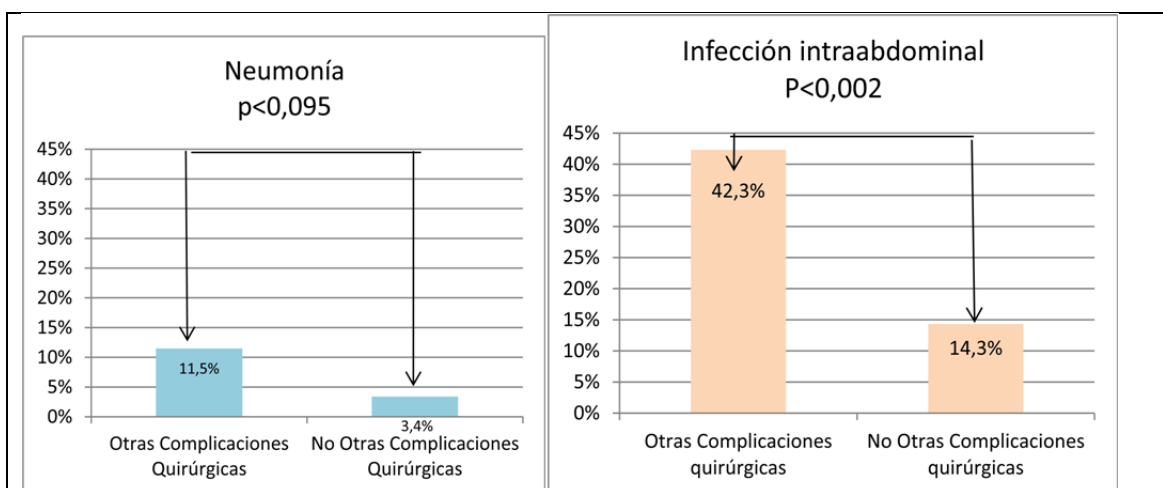
## 2. Complicaciones quirúrgicas

En la **figura 125** se analiza la incidencia de neumonía y de infección intraabdominal en los pacientes con perforación intestinal o sin ella.



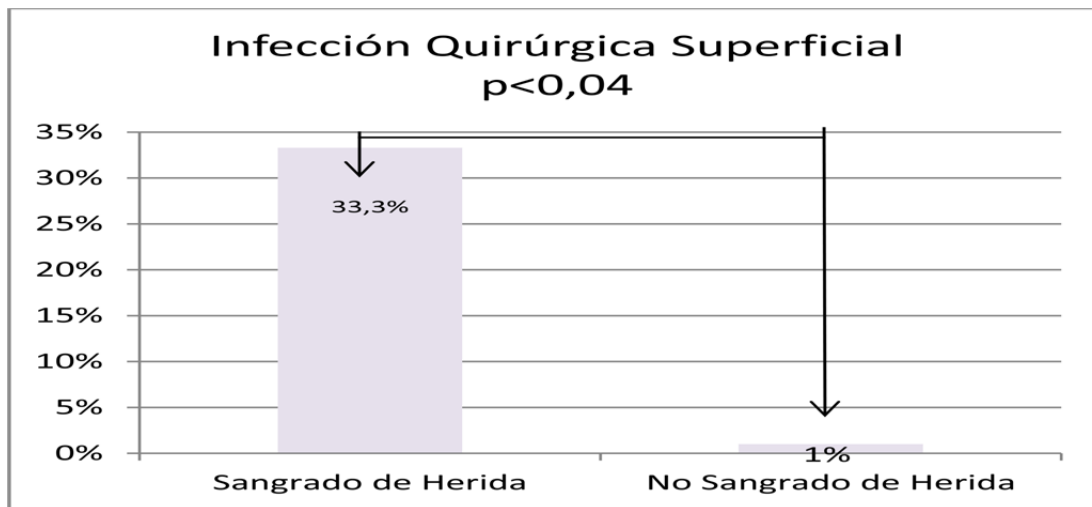
**FIGURA 125.** Incidencia de neumonía e infección intraabdominal, en tener perforación intestinal o no.

En la figura siguiente se analiza la incidencia de neumonía y infección intraabdominal en los pacientes con otras complicaciones quirúrgicas o sin ellas.



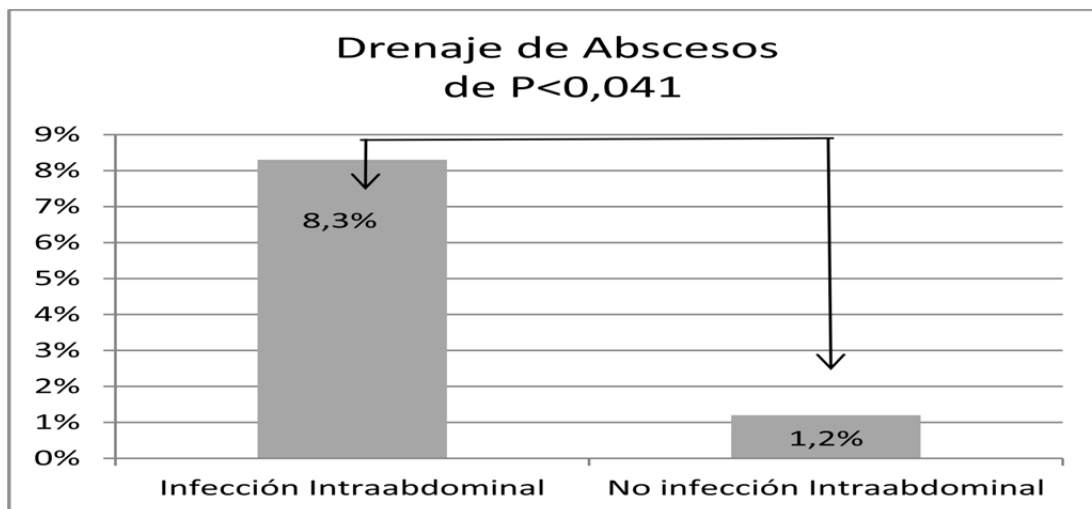
**FIGURA 126.** Incidencia de neumonía e infección intraabdominal, en tener otras complicaciones quirúrgicas o no.

En la **figura 127** se muestra la incidencia de infección quirúrgica superficial, en relación a los niños con sangrado de herida o no.



**FIGURA 127.** Incidencia de infección quirúrgica superficial en tener o no sangrado de herida

En la **figura 128** se refleja la incidencia de drenaje de abscesos frente a los pacientes con infección intraabdominal o no.



**FIGURA 128.** incidencia de drenaje de abscesos en tener o no infección intraabdominal .

## **VIII. FALLECIMIENTOS EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO**

En nuestra serie de 201 pacientes con primer trasplante hemos tenido 2 casos de éxitos (0.99%). Los dos niños han tenido las mismas causas de mortalidad: fallo de injerto, complicaciones hematológicas y complicaciones hemodinámicas. El primer niño tenía como enfermedad de base un hepatitis neonatal y pesaba 3Kg. El segundo niño presentaba un diagnóstico desconocido y pesaba 7Kg.

En los retrasplantes tuvimos 4 niños fallecidos de 38 (10.5%). Todos los casos fueron trasplantes realizados antes de 1999 y habían sido sometidos a un retrasplante a partir del año mencionado. El primer paciente era un niño que pesaba 8Kg que presentaba atresia o colestasis y que falleció por fallo de injerto, causas hemodinámicas, respiratorias y hematológicas. El segundo era un niño de 7 Kg con atresia o colestasis y que falleció de causas infecciosas y de otras complicaciones. El tercero era un niño de 14 Kg con 3 retrasplantes previos y con el diagnóstico inicial de atresia o colestasis y cuya causa de muerte fue consecuencia de fallo de injerto. El cuarto paciente era un niño de 7 Kg con atresia o colestasis y que falleció de fallo del injerto e infección.

## **DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

La historia de los trasplantes es un ejemplo de como la medicina ha progresado extraordinariamente gracias a su trabajo en equipo, a su super especialización y a su carácter multi e interdisciplinario. La conjunción de numerosos factores, el desarrollo de las diversas ramas de las ciencias médicas y básicas, así como la tecnología moderna, han hecho que los trasplantes de órganos, que se consideraron un reto lejano en la década de los sesenta, constituyan en la actualidad un procedimiento rutinario de la práctica médica, lo cual ha contribuido a prolongar la supervivencia global de los pacientes.

En España se efectúa trasplante hepático en 24 hospitales de todo el estado y son más de mil los enfermos que anualmente reciben un trasplante hepático. Con diferencia somos el país que más realiza trasplante en relación a su población. Los españoles tan solo somos un 0,7% de la población del planeta, pero se realizan desde hace años cerca del 10% de todos los trasplantes de hígado del mundo (Matesanz et al <sup>135</sup>).

Tras la creación de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) en el año de 1989, España ha pasado de 14,3 donantes por millón (pmp) en 1989 a 33,7 donantes pmp en 2002 (Matesanz R et al <sup>136</sup>). Para efecto de comparación, la tasa de donantes entre los países europeos varía entre 12 y 22 pmp (Barber K et al <sup>137</sup>).

En España se realiza el trasplante hepático a más de 70 niños cada año. A pesar de requerir la práctica de técnicas quirúrgicas mucho más complicadas que en adultos, la supervivencia en niños menores de dos años se ha igualado a la de los niños mayores, un hecho que hasta hace unos años era impensable.

El Hospital Infantil La Paz se consolida como primer hospital de España en trasplantes hepáticos infantiles, ya que realiza el 50% de todos los que se realizan en el país. Además, en resultados, el HILP se puede comparar con cualquiera de los mejores hospitales norteamericanos y europeos puesto que, se ha conseguido una supervivencia en niños del 90% a los diez años del trasplante (Coll et al <sup>138</sup>).

El programa de trasplante hepático, coordinado por la Dra. Paloma Jara, jefa de Servicio de Hepatología infantil y el Dr. Manuel López Santamaría, Jefe de Servicio de Cirugía pediátrica, se inició en 1986 y desde entonces se han realizado

548 trasplantes (hasta 2010), cifra que supone la mitad de los realizados en toda España. En la evolución de este programa ha supuesto un gran avance la utilización de técnicas quirúrgicas de reducción del injerto, que dan solución a la escasez de donantes pediátricos y por tanto, un mayor aprovechamiento de los recursos existentes <sup>139</sup>.

El 29 de junio de 1993 se realizó en el Hospital La Paz el primer trasplante de donante vivo de España. En aquella ocasión, la receptora fue una niña de corta edad con una atresia biliar extrahepática. Desde esa fecha hasta el año 2010, se han realizado 86 trasplantes de hígado de donante vivo, con una supervivencia del 90% y una función hepática normal.

Es de gran importancia que el equipo medico responsable de la atención a estos pacientes sea multidisciplinar: hepatólogos, anestesistas, cirujanos e intensivistas y deberán ser los encargados de su asistencia directa, con la colaboración estrecha de otras especialidades (radiología, bacteriología, laboratorio, etc), lo que hace que las posibles complicaciones sean reconocidas de forma temprana y que afecten de manera mínima a la morbilidad y a la mortalidad de estos pacientes (UluKaya S et al <sup>140</sup>, Spada M et al <sup>141</sup> ).



# I. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES

## A. Sobre los datos generales

En nuestra serie de pacientes con primer trasplante, hay prácticamente una distribución similar con respecto al género, 102 varones y 98 mujeres. Sin embargo, en muchos otros estudios hemos encontrado un predominio de mujeres en relación a los varones (Spearman et al <sup>142</sup>, Salt et al <sup>143</sup>, Guariso et al <sup>144</sup>). En cualquier caso, estamos hablando de cifras muy semejantes en lo que se refiere a distribución de paciente por el género.

La edad de los pacientes osciló entre 0,08 (29 días) y 19,87 años. Entendemos que la edad muy baja en algunos casos, aumenta los riesgos quirúrgicos y de complicaciones postoperatorias. Muchos de estos niños precisan de técnicas quirúrgicas especiales y en determinadas ocasiones de la necesidad de implantar un Goretex®. Además, tienen más riesgos de sufrir problemas respiratorios y consecuentemente más días de estancia en la UCIP.

La edad media en años de los niños trasplantados fue de 3,80. Creemos que, un factor determinante de baja edad media observada en nuestra serie es debido a la prevalencia de atresia de vías biliares en nuestro estudio. En estos pacientes el trasplante normalmente se realiza alrededor de los 3-5 años de edad (Jara, et al <sup>145</sup>). Nuestros datos son parecidos a los aportados por Moulin et al <sup>146</sup>, Ashok et al <sup>147</sup>, Mizuta et al <sup>148</sup>, Manczur et al <sup>149</sup> y Ishitani et al <sup>150</sup>.

Al igual que lo que ocurre con la edad, el peso de los niños también es un factor de gran importancia en el desarrollo de la cirugía y su postoperatorio. El peso medio de nuestros pacientes ha sido de 15,89 Kg. Datos estos que son parecidos a los referidos por Haberal et al <sup>151</sup> y Moulin et al <sup>146</sup>.

La media de días de estancia en la UCIP ha sido de 17,48, cifras muy parecidas a las publicadas por Gonzáles et al <sup>152</sup> y Iglesias et al <sup>153</sup>. El tiempo de ingreso refleja la complejidad de los niños durante el postoperatorio inmediato, en relación al seguimiento y controles de complicaciones quirúrgicas, médicas y del injerto y a la necesidad de estabilizar al paciente antes de darle el alta a una unidad de hospitalización con aislamiento.

En lo que respecta a los retrasplantes, predomina claramente el género femenino (25), sobre el masculino (11). La edad media en años de los niños retrasplantados fue de 5,74. La media de días de estancia en la UCIP ha sido de 39,49 días. En comparación con los días de estancia del primer trasplante, su permanencia en la UCIP ha sido más del doble. El retrasplante es una cirugía más compleja, que por general, contribuye a incrementar el riesgo de complicaciones tanto médicas como quirúrgicas en el período postoperatorio precoz, elevando los tiempos de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. El peso medio de los niños retrasplantados, ha sido de 18,61 Kg, no mucho mayor que el de los niños con primer trasplante 15,89 Kg. Sin embargo, sus edades fueron muy diferentes, 5,74 años de media en los retrasplantes y 3,8 años en los del primer trasplante, lo cual apunta a una mayor incidencia de desnutrición entre los retrasplantados. La malnutrición es un factor adicional que empeora el pronóstico de los pacientes post - trasplantados y aumenta la morbi-mortalidad durante este período postoperatorio.

No hemos podido comparar nuestros datos de los niños retrasplantados con los de otras series publicadas, por no estar referidas en las mismas. Sin embargo, en la serie de Heffron et al <sup>154</sup> se describe en el primer transplante la edad media de 6,5 ± 6,4 versus 7,6 ± 6,4 de los retransplantes, valores superiores a los nuestros. Asimismo, Davis et al <sup>155</sup> describe la edad media de los retrasplantes en 5,2 años, valor similar al nuestro.

En nuestra serie figura predominio de los niños < de 1 año y entre 1-3 años en el primer trasplante. Valores semejantes a los aportados por Busuttill y et al <sup>156</sup>. En los retrasplantes encontramos predominio de los niños menores de 1 año y entre 3 - 13 años. Observamos un gran número de pacientes < 1 año retrasplantados. Esto se justifica por tratarse de niños que requieren técnicas quirúrgicas alternativas que implican mayores complicaciones postoperatorias. Destacamos también la mayor edad de los niños retrasplantados, hecho lógico al ser un segundo trasplante y al haber realizado los primeros transplantes antes de los 3 años de edad.

El 44,8% de nuestros pacientes habían estado ingresados en la planta de hospitalización del HILP en donde habían estado sometidos a un control clínico

riguroso, lo que creemos mejoró su estado general y se previnieron muchas complicaciones (nutricionales, infecciosas, metabólicas, etc). Este es un hecho que suponemos que es muy importante, al preparar a los pacientes antes de la cirugía y llevarles a ellas en las mejores situaciones posibles, previniéndoles ante futuras complicaciones.

En relación a los inmunosupresores, de los 201 niños sometidos a un primer trasplante, 99% de ellos tuvieron como tratamiento inmunosupresor el corticoide Metilprednisolona y 88,1%, el Tacrolimus. En relación a los retrasplantes 97,4% de los niños fueron tratados con Metilprednisolona y 89,5% con Tacrolimus. Esto es coincidente con los tratamientos descritos por Ashok et al <sup>147</sup> y Shimizu T et al <sup>157</sup>.

En total, en nuestro estudio hemos analizado 201 pacientes con un primer trasplante y 38 pacientes retrasplantados. De los retrasplantes, 31 casos fueron un segundo, 6 un tercero y en un paciente se realizó un cuarto retrasplante. Es de destacar que tras el segundo trasplante, el número de retrasplante disminuye drásticamente. Efectivamente, el segundo trasplante es consecuencia del fracaso del 1<sup>a</sup> trasplante, hecho que no sorprende considerando la gravedad de las enfermedades hepáticas de estos pacientes, la baja edad y peso de los niños y la complejidad que estos factores generan sobre la cirugía del trasplante hepático del niño pequeño. Es lógico es consideramos baja, la incidencia de un retrasplante. Sin embargo, ya es excepcional tener que acudir a un tercero o cuarto retrasplante. Broering et al <sup>158</sup>, en su análisis de 115 pacientes, encontró datos parecidos con los nuestros como: 112 primer trasplante, 18 retrasplantes, 1 tercero y cuarto retrasplante.

## **B. Sobre la enfermedad de base e indicaciones de trasplantes**

La atresia de vías biliares extrahepáticas (AVBEH) constituye la enfermedad más frecuente de trasplante en la edad pediátrica, suponiendo en las diferentes series hasta el 50% de los niños trasplantados, seguida en frecuencia por las colestasis intrahepáticas y las metabolopatías (Spearman et al <sup>142</sup>, Guariso et al <sup>144</sup>). Tannuri et al <sup>159</sup>, en su trabajo de 437 trasplantes, describe hasta 50,6% de niños con atresia de vías biliares. Nuestros datos, coinciden con estos hallazgos y la AVBEH constituye el principal diagnóstico que motiva el transplante hasta un 50,7%

de nuestros pacientes. Muchos de estos niños, han requerido muy frecuentemente, procedimientos como la portoenteroanastomosis de Kasai, y a su vez son portadores de un déficit nutricional crónico, síndromes de malabsorción, pérdida intestinal de proteínas y un grave retraso pondoestatural. Estas situaciones en conjunto, se relacionan muy frecuentemente con la necesidad de aplicar ventilación mecánica prolongada y de complicaciones como la presencia de fístulas bilioentéricas y sepsis severa/disfunción multiorgánica. En otro estudio como el de Tanaka et al <sup>160</sup> sin embargo, relata el 73% de los niños con atresia de vía biliar (valores superiores a los nuestros).

Las otras enfermedades susceptibles de ser sometidas a trasplante hepático fueron: otras enfermedades (conjunto de enfermedades en las que cada una de ellas tiene muy baja incidencia individual) (20,9%), colestasis intrahepática (10,9%) y enfermedades metabólicas (8.5%).

La principal indicación de trasplante ha sido el fallo hepático crónico (55,7%), seguido de la colestasis (32,3%), hipertensión portal (29,9%) y fallo hepático fulminante (9,5%).

No hemos podido realizar estudio comparativo de nuestros pacientes con los de las otras series pediátricas publicadas, porque en las mismas, existía una clasificación distinta de las indicaciones de trasplantes. Por el contrario, en algunas, se detalla la incidencia de colestasis de 16,8% en el trabajo descrito por Haberal et al <sup>151</sup> y de 21% en el trabajo de Ozier et al <sup>161</sup>. Goss et al <sup>162</sup>, relata hasta 10% de fallo hepático fulminante, datos estos similares a los nuestros.

### **C. Sobre la cirugía**

El tiempo quirúrgico total medio ha sido menor en los retrasplantes que en los trasplantes. Creemos que la cirugía de un retrasplante, por tratarse de una cirugía no programada y por lo tanto ser más urgente y con niños clínicamente más inestables, estimulan a generar menores tiempos quirúrgicos. Es de destacar también, que en el primer trasplante hay un gran número de injertos de donantes vivos, con lo cual la técnica de implante es más exigente que en un injerto de cadáver, sobre todo respecto a las anastomosis arterial y biliar que van a requerir siempre el uso de microcirugía. Por último, hay que detallar que en 1ª primer

trasplante, normalmente hay que hacer la reconstrucción biliar en los niños que no la tienen o su calibre es inadecuado, lo cual genera un aumento del tiempo quirúrgico. Por el contrario, el tiempo medio de la fase anhepática y de isquemia del órgano en esta cirugía ha sido mayor, entendiendo que la mayor duración de estas fases es por tratarse de un segundo trasplante, y consecuentemente existir más problemas técnicos (extirpación del primer hígado y las nuevas anastomosis vasculares) y el cuidadoso manejo anestésico.

Los datos de requerimientos transfusionales medios de los trasplantes fueron: 69ml/Kg de concentrados de hematíes, 3,1 UI/Kg de plaquetas, 99,4 ml/Kg de plasma fresco congelado y 103,37 ml/Kg de cristaloides. Estos aportes de sangre, hemoderivados y cristaloides son necesarios para mantener las presiones de llenado cardíacas y compensar las profusas pérdidas quirúrgicas y el secuestro de una parte de la volemia, provocado por el clamplaje de la vena cava y del pedículo hepático. La trombocitopenia por debajo de 50.000/nm<sup>3</sup> es debida al hiperesplenismo y consumo de plaquetas, y normalmente se asocia al sangrado quirúrgico excesivo, con lo cual requiere la administración de plaquetas (Goldman et al <sup>163</sup>). En los trabajos descritos por Mizuta et al <sup>164</sup> y Ozier et al <sup>161</sup>, la cantidad media de concentrado de hematíes fue entre 78-133 ml/Kg y 79-123 ml/Kg respectivamente en media más alta que la de nuestros datos. En otros estudios como de Iglesias et al <sup>153</sup> se encontró: concentrado de hematíes (166 ml/Kg), plasma (188 ml/Kg) y plaquetas (36 ml/Kg).

Los requerimientos transfusionales de los retransplantes fueron más elevados que los de los primeros trasplantes. Por ser una cirugía que precisa desbridamientos secundarios a la intervención del primer trasplante y la mala función hepática, resulta siempre de mayor riesgo de sangrado y además, de tener más complicaciones hemodinámicas. Heffron et al <sup>154</sup> describe en su serie, 44,57±49,7% de media de transfusión de concentrados de hematíes en el grupo del primer trasplante versus 77,98±60,25% en los retransplantes con significación estadística (p<0,001).

## II. INCIDENCIAS Y TIPOS DE TRASPLANTES Y RETRASPLANTES

En la figura 31 se observa una tendencia ascendente en número de trasplantes hepáticos realizados cada año en nuestro Servicio. En los últimos años se consolida una frecuencia de trasplantes superior a 20 pacientes por año. Esto se debe a la mayor toma de concienciación entre la población general sobre la importancia de la donación de órganos y la mejora en la organización del programa de donación de los mismos. Para esta organización hay que establecer un orden secuencial de diagnóstico de muerte encefálica, obtención del consentimiento de los familiares, selección del candidato al trasplante y organización del equipo quirúrgico.

Entre los retrasplantes, tuvimos en media de 2 a 3 casos al año, salvo en los años de 2007 y 2008 en los que tuvimos 9 a 7 casos respectivamente.

Con respecto a los trasplantes de donante vivo, el aumento progresivo de la incidencia, se demuestra en la figura 33. De forma excepcional, en el año 2002 se obtuvo una alta recolección de donantes vivos. Este aumento de la incidencia de los trasplantes vivos, refleja también el predominio de los pacientes pediátricos < 2.9 años en nuestra serie, debido que estos niños se han podido beneficiar con este tipo de trasplante. Creemos que este incremento se debe también a la mejor experiencia y refinamientos de la técnica quirúrgica de nuestros cirujanos y de todo el equipo de trasplantes de órganos.

Dentro de todos los trasplantes, existe un claro predominio de los trasplantes procedente de cadáver (61.7% versus 38.3% procedentes de donantes vivos), hecho que viene condicionado por la propia disponibilidad de las donaciones. Nuestros datos son coincidentes con los del trabajo de Broering et al <sup>158</sup>, en los que el porcentaje de donantes vivos fue del 33% y de Tannuri et al <sup>159</sup>, en el que fue de 39,2%. Sin embargo, en un estudio realizado en Asia, por Shen et al <sup>165</sup>, el porcentaje de donantes vivos fue de 10%. Entre los retrasplantes hemos encontrado, 100% de donante cadáver. Es evidente la alta prevalencia del donante cadáver en los retrasplantes. Por tratarse de un fracaso en un primer trasplante, se debe retrasplantar por protocolo un hígado procedente de donante cadáver, por ser una cirugía de más urgencia.

Es de destacar el predominio de injerto segmentario (60,2%) sobre el del total (25,9%) en el primer trasplante. Se justifica la mayor utilización del injerto segmentario debida a la mayor incidencia de niños de peso bajo, como se observa en la figura 82. Como ya hemos comentado en la introducción, el trasplante segmentario aumenta notablemente las posibilidades de obtener un injerto hepático adecuado para los pacientes pediátricos, al permitir utilizar partes del hígado de donantes de un peso muy superior al del receptor.

Sin embargo, en los retrasplantes, prácticamente hay una distribución similar de segmentario (39,5%) y reducido (34,2%). Podemos ver que en los retrasplantes existe un predominio absoluto de injerto cadáver, con lo cual normalmente los donantes son de peso superior y en consecuencia necesitan adecuar la desproporción existente entre el tamaño y peso de donante y el del receptor.

En la serie descrita por Heffron et al <sup>154</sup>, de los 272 trasplantes estudiados, 38,8% de los primeros trasplantes y 50% de los retrasplantes, tuvieron técnicas alternativas (trasplante segmentario y reducido), sin significación estadística y con valores inferiores a los nuestros.

Hemos comprobado la relación entre donante vivo y cadáver, con el trasplante total, segmentario y reducido. Como es obvio, tuvimos en el trasplante total 41,9% de donante cadáver y 0% de donante vivo. En el trasplante segmentario, tuvimos 100% de donante vivo y 34,5% de donante cadáver. En los donantes vivos, normalmente hay que adecuar el injerto a la cavidad abdominal del paciente, con la técnica del trasplante segmentario. En relación al trasplante reducido es manifiesto que tuvimos, 23,6% de donante cadáver y 0% de donante vivo.

En lo que respecta a las principales causas de retrasplantes, tuvimos (15/38) 39,5% de niños que se complicaron con trombosis arterial, (14/38) 36,8% con rechazo del injerto y (5/38) 13,2% fue por fallo primario. Como ya hemos referido en los resultados, de los 38 retrasplantes en nuestra serie, solo 16 fueron retrasplantes de un primer trasplante realizado en nuestro servicio a partir de 1999. Los 22 pacientes restantes fueron retrasplantes realizados a niños a los que se les había hecho el primer trasplante con anterioridad a 1999. Por este motivo no pudimos hacer el análisis de las causas de retrasplante sobre los 239 pacientes, puesto que 22 de estos niños tuvieron su primer trasplante antes de 1999.

La trombosis arterial también ha sido el principal motivo del retrasplante en la serie descrita por Busuttil et al <sup>156</sup> (13%). Asimismo, en el trabajo descrito por Jain et al <sup>166</sup> con 808 pacientes pediátricos, la principal causa de retrasplante ha sido: trombosis de arteria hepática (33,4%) y rechazo agudo y crónico (26,6%). Ashok et al <sup>147</sup>, en la descripción de su análisis durante los 3 meses de post-trasplante encontró en la secuencia de causas de retrasplantes, las mismas que nosotros: 1<sup>a</sup> trombosis de arteria hepática (33,4%), 2<sup>a</sup> rechazo agudo del injerto (2,9%) y 3<sup>a</sup> fallo primario del injerto (16,7%).

### **III. EVOLUCIÓN DE LOS 1<sup>a</sup> TRASPLANTES**

#### **A. Sobre el fallo hepático**

La hepatitis autoinmune ha sido un factor predisponente en los pacientes tras un primer trasplante, para necesitar un retrasplante. En nuestra serie hemos encontrado que 2 de los 16 niños trasplantados, que precisaron un retrasplante, éste fue debido a hepatitis autoinmune, lo que contrasta con los 3 pacientes de los 185 primeros trasplantes que tuvieron esta enfermedad ( $p < 0,05$ ). En la hepatitis autoinmune, el trasplante es necesario en el 25% de niños que en la primera consulta presentan signos de hepatopatía crónica grave (coagulopatía, ascitis) y en algunos pacientes con rasgos de cirrosis y con pocos signos de inflamación (transaminasas bajas), con lo cual el trasplante se indica de forma precoz (Hierro et al <sup>167</sup>).

Entre los factores quirúrgicos, hemos encontrado que utilizar malla de Goretex® y las complicaciones como: fallo primario del injerto, trombosis de arteria hepática y trombosis de la vena porta, fueron estadísticamente significativo como causas de fallo del primer trasplante. Creemos que la malla de Goretex®, utilizada más en niños pequeños y de bajo peso, en realidad es un factor de riesgo indirecto, al aplicarse en niños de talla pequeña, que en si mismas, presentan un mayor riesgo quirúrgico (véase más adelante). El fallo primario del injerto es una complicación



de tal severidad, que anticipa la inviabilidad del injerto y requiere un retrasplante inmediato como única posibilidad de supervivencia (Delgado et al <sup>3</sup>). Igualmente, la trombosis de la arteria hepática es una de las complicaciones más graves del trasplante hepático pediátrico, ya que sigue siendo una causa frecuente de pérdida del injerto y retrasplante o de fallecimiento del paciente en todas las series (Bekker et al <sup>96</sup>, Duffy et al <sup>168</sup>). La trombosis portal es otra complicación vascular que ocurre con menos frecuencia que la trombosis arterial y el riesgo fundamental para esta complicación es la existencia de una porta hipoplásica en el receptor.

Las características quirúrgicas como Pick-Back, y la Y de Roux previa tuvieron mayor incidencia en el primer trasplante, con respecto a los fallos en los primeros trasplantes, aunque sin significación estadística, por lo cual creemos que se han comportado como factores de protección de los injertos hepáticos

La Y de Roux nueva y otras complicaciones quirúrgicas (retirada de Goretex®, laparotomía exploradora, complicaciones vasculares) fueron factores que propiciaron el fallo en los primeros trasplantes. La Y de Roux nueva es una técnica quirúrgica, que es realizada durante el trasplante lo que pensamos que influye en aumentar los tiempos quirúrgicos y consecuentemente, la posibilidad de fallo de injerto. Lo que contribuye en las otras complicaciones quirúrgicas, creemos que propician más inestabilidad al paciente y en consecuencia, incrementan los riesgos que favorecen el fallo del injerto.

Los que hemos denominado como factores concomitantes como la adrenalina, la dopamina > 5 ug/Kg/min, la insuficiencia renal y la hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC), estuvieron aumentados en los fallos del primer trasplante, con respecto a los trasplantes que evolucionaron bien, aunque sin significación estadística. A pesar de ello, creemos que los niños que presentan inestabilidad hemodinámica, insuficiencia renal y como consecuencia HFVVC, sean más propensos a sufrir un fallo en la función hepática.

Los factores secundarios como plaquetopenia e hipoprotrombinemia han estado aumentados en los fallos del trasplante hepático. Estos factores son consecuencia de la mala función del injerto hepático. La plaquetopenia ha sido intensa, con significación estadística ( $p < 0,05$ ).

Estudiando los factores de etiología infecciosa y quirúrgica, hemos encontrado que la infección intraabdominal y la perforación intestinal han estado

aumentados en los fallos de los primeros trasplantes, aunque sin valor estadístico significativo con respecto a los trasplantes de evolución normal. Las complicaciones infecciosas y quirúrgicas son una de las principales causas de morbimortalidad en los trasplantados hepáticos.

En los factores sin importancia como: trasplante donante vivo/cadáver, y trasplante total, segmentario y reducido no hemos encontrado diferencia significativa entre primeros trasplantes y fallos en los primeros trasplantes. Creemos que no existen diferencias en la expectativa de vida entre los tipos de trasplante, porque el único objetivo de recibir un injerto entero o reducido, es adecuar la desproporción existente entre el peso de donante y de receptor y actualmente las técnicas quirúrgicas son excelentes y solventan las dificultades inherentes a las mismas.

En contraposición, en el estudio descrito por Bourdeaux et al <sup>169</sup> en 21 años de experiencia con retrasplantes, se constató que los trasplantes segmentarios de donante vivo, tuvieron menos tasa de retrasplantes (3%), en comparación con los trasplantes total (15%), reducido (20%) o splits (12%).

Entre las otras causas de fallo del primer trasplante, el mayor tiempo de ventilación mecánica (VM) ha sido estadísticamente significativo. Los días de VM son un factor indirecto, que en realidad afecta a los pacientes de baja edad, con malla de Goretex® y con complicaciones del injerto o vasculares. Por lo tanto la VM es consecuencia de las propias complicaciones, y no es un factor directo, sino un efecto secundario.

Los mayores días de estancia en la UCIP fueron más significativos en los pacientes con fallo en el primer trasplante. Al igual que los días de VM, creemos que los días de estancia también sea un factor indirecto, es decir, una consecuencia de la mayor incidencia de complicaciones.

El tamaño de los pacientes, expresado a través de la talla, ha sido otro factor de riesgo significativo. Cuanto menor es el paciente, más difícil es la técnica quirúrgica, con mayores riesgos de complicaciones y de retrasplantes.

En casi todos estos factores no los hemos podido contrastar con los de las otras series pediátricas publicadas, por no estar detalladas en las mismas.

## **B. Sobre las complicaciones del postoperatorio**

### **1. Complicaciones quirúrgicas**

El porcentaje de complicaciones quirúrgicas por número de trasplantes año, osciló entre 12,5% (año 2002) y 64,7% (año 2005), con un promedio de alrededor del 30% anual. El año 2005, con una incidencia de complicaciones muy alta del 64,7%, ha sido una excepción, probablemente en relación con actividades de técnicas quirúrgicas más agresivas.

Valorando las complicaciones quirúrgicas de forma global a lo largo de todos los años, observamos que su incidencia fue del 36,4%, es decir, el 63,6% de los niños no tuvieron complicaciones quirúrgicas. Este porcentaje de pacientes sin complicaciones quirúrgicas es alto, considerando que este tipo de complicaciones normalmente son muy frecuentes durante el postoperatorio inmediato de estos trasplantes. Eckhoff et al <sup>170</sup>, en su estudio, encontró hasta el 39,4% de intervenciones quirúrgicas.

Las otras complicaciones quirúrgicas que encontramos más frecuentemente están relacionadas con la propia técnica quirúrgica y con los accesos vasculares. Su incidencia creemos que ha sido baja al tratarse de niños de peso bajo y con más riesgo de complicaciones.

La perforación intestinal verificada en nuestra serie fue de 8.5% de los pacientes y puede estar relacionada con la hepatectomía, en especial, si ésta se complica por haber tenido intervenciones previas. Tannuri et al <sup>159</sup>, encontró hasta 7.2% de niños con perforación intestinal. Por el contrario, Mizuta et al <sup>164</sup>, observó hasta 3,2% de perforación intestinal y Goss et al <sup>162</sup> hasta 5,4% de casos.

En nuestra serie hemos tenido 7% de complicaciones quirúrgicas biliares, que estuvieron relacionadas con las fístulas biliosas que se producen con frecuencia en las fases tempranas del postoperatorio, o pueden ser ocasionadas por la estenosis y litiasis biliar que es una complicación más tardía. En la serie descrita por Mesquita et al <sup>171</sup> se contempló 7.1% de complicaciones biliares. Sin embargo, en el trabajo de Goss et al <sup>162</sup>, se verificó complicaciones de hasta 15,1%, en 10 años de seguimiento post-trasplante. La descripción de Mizuta et al <sup>164</sup>, con únicamente trasplantes de donante vivos se observó hasta en un 20,6% de estas complicaciones.

En todos los trabajos las complicaciones se describen en su conjunto, sin especificar su procedencia quirúrgica o médica, describiendo sin embargo la forma de abordar sus soluciones mediante intervención quirúrgica o tratamiento médico.

## 2. Complicaciones médicas

Dentro de todas las complicaciones médicas se comprueba que las más importantes fueron: metabólicas (61,2%), hematológicas (57,7%), respiratorias (58,7%) y renales (47,3%). En la serie de Lin et al <sup>172</sup>, se evidenció sobre un total de 140 trasplante de donante vivo (incluido adultos), 14,3% de complicaciones pulmonares y 19,3% de complicaciones renales. En la serie descrita por Mesquita et al <sup>171</sup>, las complicaciones pulmonares fueron de 33,3% y las renales de 23,8%. En relación a las diferencias en la incidencia de complicaciones de estas series con la nuestra, creemos que se deben a que nosotros hemos incluido todo tipo de complicaciones incluyendo broncoespasmos, atelectasias (incluyendo las pequeñas que afectan a las bases pulmonares, etc). Además, la serie de Lin incluye pacientes adultos lo que distorsiona los datos. Sin embargo, Jensen et al <sup>173</sup>, encontró hasta 75% de complicaciones pulmonares y Thompson et al <sup>174</sup>, describe hasta 41% de complicaciones pulmonares en una serie de adultos.

Valorando las complicaciones hemodinámicas por número de trasplantes año, observamos una incidencia media de 12,6%, que osciló entre 8,3% (2002) y el 21,4% (2004) en los primeros años del estudio, hasta el año 2004. A partir de este año, no hemos tenido este tipo de complicaciones. Creemos que este hecho, se debe al perfeccionamiento en las técnicas quirúrgicas utilizadas, en la anestesia y en el mejor manejo terapéutico durante el postoperatorio en la UCIP.

En lo que respecta de las complicaciones neurológicas se verifica que tuvimos más incidencias en el año de 2003 y 2009, con una incidencia anual muy errática y pequeña (4%) que no parece tener relación con las estrategias terapéuticas que utilizamos. Al contrario del resto de complicaciones analizadas, se objetiva un ascenso de patologías neurológicas año tras año. Las principales complicaciones en nuestros pacientes fueron: convulsiones (1,5%), coma cerebral (0,5%) y otras causas neurológicas, como encefalopatía hipertensiva, somnolencia, temblores y miopatía por esteroides y Vecuronio (2%). No hemos tenido ningún caso de edema o

hemorragia cerebral. Moulin et al <sup>164</sup>, mencionó en su trabajo 4% de encefalopatía hipertensiva, y 2% alteración del comportamiento, valores discretamente por encima de los de nuestra serie. En el trabajo descrito por Fernández et al <sup>175</sup>, se encontró hasta el 24,4% de los pacientes con complicaciones neurológicas en 4 años de observación, entre las que destacan las convulsiones y la encefalopatía hipertensiva.

Al analizar las complicaciones respiratorias por año, se observa una incidencia casi constante de las mismas, con un promedio de 58,6%, oscilante entre 47,1% (2006) y 80% (2000). Las pulmonares son unas complicaciones normalmente esperadas en el postoperatorio del trasplante hepático. Hay que mencionar que durante el postoperatorio inmediato del trasplante hepático en los niños, se dan una serie de circunstancias favorecedoras para la aparición de complicaciones pulmonares: distensión abdominal con elevación y compresión del diafragma hacia el tórax, gran incisión quirúrgica transversal abdominal, interrupción de los linfáticos abdominales por la hepatectomía, pérdida de volemia efectiva y necesidad de gran cantidad de transfusiones hemáticas y la propia terapia inmunosupresora (Starzl et al <sup>176</sup>, Mark et al <sup>177</sup>).

Entre todas las complicaciones pulmonares, observamos como la más común el derrame pleural con una incidencia del 32,8%. La atelectasia (29,9%), la parálisis diafragmática (26,9%) y el broncoespasmo (10,4%) también constituyen complicaciones relativamente frecuentes. Las otras complicaciones de menor frecuencia fueron: neumotórax (3,5%), hemotórax (3%) y hemorragia pulmonar, SDRA, EAP con (1%) cada una. El postoperatorio de trasplante hepático en niños es un paradigma de dificultades que inducen a la aparición de todas estas complicaciones.

En la serie descrita por Mark et al <sup>177</sup>, con 113 niños trasplantados, se observó 76,1% de derrame pleural, 14,1% de parálisis diafragmática derecha y 2,6% hemorragia pulmonar. En la de Moulin et al <sup>146</sup>, las complicaciones fueron: parálisis diafragmática derecha (4%), derrame pleural derecho (22%) y atelectasia (22%). En comparación a los descritos por los otros autores, la parálisis diafragmática ha sido mayor en nuestro estudio, probablemente por la menor edad y tamaño de nuestros pacientes. No obstante, en el trabajo de Iglesias et al <sup>153</sup>, en niños < 7 Kg se encontró hasta 37% de parálisis diafragmática.

En las complicaciones digestivas, observamos una incidencia anual descendente desde un 54,5% en 1999 hasta un 33,3% en el 2009, con una media de 27,8%. En nuestra opinión, la experiencia de todo el equipo de trasplante juega un papel decisivo en esta tendencia reductora de estas complicaciones.

Similar evolución han evidenciado las complicaciones renales, reduciéndose desde un 63,6% en el año 1999 hasta 23,8% en el 2009. Al igual que en los casos anteriores, creemos que esto se debe a la mejores técnicas y experiencia quirúrgicas, a las adecuadas técnicas anestésicas y a la optimización del cuidado intensivo pediátrico postoperatorio. Es decir que, las mejoras en las tasas de complicaciones renales, reflejan un progresivo trabajo de los especialistas implicados de forma directa en todas las etapas asistenciales del trasplante hepático.

Es de destacar que un 44,8% de los niños, no tuvieron ningún tipo de complicación renal. Este porcentaje es alto, teniendo en cuenta que este tipo de complicación es normalmente esperada después del trasplante hepático. Las complicaciones renales que hemos encontrado con más frecuencia fueron: 36,3% de hipertensión arterial y 13,9% de casos de insuficiencia renal. Stegall et al <sup>178</sup> relata en su estudio 65% - 70% de casos de hipertensión arterial en trasplantes hepáticos solo en adultos. Sanjay et al <sup>179</sup> describe en su serie 10,7% de casos de insuficiencia renal. La insuficiencia renal establecida, con daño en el parénquima renal, tiene una gran importancia pronóstica, repercutiendo de forma importante sobre la mortalidad en los niños durante el postoperatorio inmediato del trasplante hepático (Afonso et al <sup>180</sup>).

La alcalosis metabólica, hipernatremia, hipopotasemia y la hiperglucemia también son hallazgos habituales en el postoperatorio inmediato de los enfermos y por general tienen lugar en los primeros días (Delgado et al <sup>3</sup>). En nuestra serie no hubo grandes trastornos metabólicos, destacando la hipopotasemia (47,3%) que es una alteración inherente al postoperatorio inmediato en el trasplante hepático y que es signo de una buena evolución del injerto, que cuando comienza a funcionar incorpora el potasio al interior del hepatocito. Éste es un hecho bien conocido por los intensivistas pediátricos que ya aportan mayores cantidades de potasio en la fluidoterapia, no obstante, es frecuente que los niveles de potasio se pueden bajar, pues no se conoce bien el ritmo de incorporación del potasio al hepatocito y el

aporte excesivo del mismo puede generar el fenómeno opuesto, la hiperpotasemia, condición que es muy importante en evitar por los riesgos inherentes a la misma.

El porcentaje de complicaciones hematológicas osciló entre 11,1% (año 2003) y 100% (año 2001) con una media alrededor de 65%. Las complicaciones hematológicas en general, son bien conocidas de los intensivistas pediátricos, por tratarse normalmente de pacientes con una mala función hepática, por las pérdidas habituales por los drenajes, por las complicaciones quirúrgicas y las complicaciones infecciosas.

Las principales complicaciones en nuestro estudio fueron: anemia con 42,3%, hipoprotrombinemia con 25,9% y plaquetopenia con 21,9%.

Con respecto a la infección, en nuestro estudio se observa una tendencia descendente en la infección nosocomial por número de trasplantes realizados cada año. En el año de 2001 hemos tenido un alta incidencia (42.9%). A partir de este año se empezaron a tomar medidas de precaución contra las infecciones como box de aislamiento con áreas de esclusa y filtros HEPA (alta eficiencia de partículas), entre otras medidas. En los años posteriores al 2001, se evidenció una disminución de la frecuencia de infección nosocomial, lo que avala la eficacia de las medidas de prevención tomadas en nuestro servicio contra la misma.

La prevalencia de los diferentes tipos de infección ha sido de: infección intraabdominal (17.9%), seguidos por neumonía (4.5%), sepsis clínica (4.5%) y bacteriemia primaria (3.5%). La bacteriemia primaria en nuestros pacientes ha sido pequeña en comparación con otras series, donde se han descrito hasta 10.7% de incidencia (Lin et al <sup>172</sup>). Además, Mark et al <sup>177</sup> en su trabajo, observó una incidencia del 23,9% de los niños con neumonía, que es mayor en comparación con nuestros datos.

El porcentaje de infección intraabdominal por número de trasplantes año, se observa en la figura 56. En el 2000 tuvimos la incidencia más alta de toda la serie (33,3%). Creemos que la alta incidencia de infección intrabdominal está en relación con la propia técnica quirúrgica, tanto más agresiva cuanto menor es el paciente; técnicas como los injertos reducidos, la necesidad de Goretex®, las complicaciones biliares y vasculares, la necesidad de reintervenciones, etc. En un ambiente de inmunosupresión, las intervenciones quirúrgicas son los responsables de este tipo de infección.

Hemos observado que la neumonía, tuvo una baja incidencia anual, con un máximo de 14,3% de casos en el año de 2001. Creemos que las bajas tasas de neumonías se deben a las mejores medidas de prevención de infección nosocomial que hemos comentado, a la adecuada nutrición, mínima sedación, mantenimiento de la capacidad residual funcional a nivel pulmonar, a la fisioterapia respiratoria y a los cambios posturales frecuentes.

Con respecto al fallo primario del injerto, tuvimos el 2,5% de incidencias, dato positivo con respecto a otras series en las que su frecuencia osciló entre el 5 y el 10% (Ploeg et al <sup>181</sup>, Lin et al <sup>172</sup>). El 14,4% de nuestros niños, tuvieron rechazo del injerto. Sanjay et al <sup>179</sup> describe 14,2%. En el trabajo publicado por Imanieh et al <sup>182</sup> encontró hasta el 17,1% y Mesquita et al <sup>171</sup> relató hasta el 16,6% de los pacientes con rechazo agudo. La incidencia de patologías biliares como fístula biliar (13.4%), peritonitis biliar (4.5%) y estenosis biliar (1%) ha sido parecida a la de otros estudios, que presentaron entre 9 – 30% complicaciones biliares después del trasplante hepático (Duailibi et al <sup>183</sup>, Thethy et al <sup>184</sup>).

Dentro de las complicaciones vasculares es importante destacar la trombosis de la arteria hepática con 6,5% y trombosis portal con 2,5 % y ninguna incidencia de trombosis de vena hepática. En la serie descrita por Tannuri et al <sup>185</sup>, con 121 trasplantes de donante vivo, se observó hasta el 10,7% de trombosis de arteria hepática y 9.1% de trombosis de la vena porta. Mizuta et al <sup>164</sup> describe el 7,9% de complicaciones de arteria hepática, el 14,3% de estenosis de vena porta y el 5,6% de estenosis de vena hepática. En ambos trabajos, las complicaciones han sido mayores que las nuestras.



## **IV. RESULTADOS DEL PRIMER TRASPLANTE EN COMPARACIÓN CON LOS RETRASPLANTES**

No hemos podido hacer un estudio estadístico comparativo entre trasplante y retrasplante, debido a que, como hemos reseñado anteriormente, en nuestra serie de los 38 retrasplantes, solo 16 fueron retrasplantados por primera vez a partir de 1999. Los otros 22 pacientes retrasplantados, lo fueron antes del 1999, es decir, fuera del ámbito temporal de nuestro estudio. Esta es la razón del porqué no hemos hecho el análisis estadístico entre trasplantes y retrasplantes.

Hemos comprobado un predominio de complicaciones quirúrgicas en los retrasplantes. Creemos que, en los pacientes con un segundo o más trasplante, como ya es otra intervención y técnicamente más complicada, conlleva tener un elevado índice de complicaciones postoperatorias, entre las más revelantes, las quirúrgicas.

Los pacientes retrasplantados, necesitaron más Dopamina ( en dosis > 5 ug/Kg/min), dobutamina y adrenalina. Esto puede ser secundario al bajo gasto cardiaco con hipotensión arterial, que suele ser secundario al mayor sangrado y a la distensión abdominal severa que consecuentemente provoca un compromiso en el retorno venoso al corazón. El sangrado quirúrgico y el de los drenajes abdominales, la formación de ascitis, etc, son los responsables del riesgo de hipovolemia, fenómeno más frecuente en los retrasplantes, que justifica la mayor necesidad de fármacos vasoactivos que hemos detectado. En algunos casos, la existencia de un proceso infeccioso también acentúa la inestabilidad hemodinámica. En otros estudios como el de Yang et al <sup>186</sup> también describe el mayor uso de soporte hemodinámico en los retrasplantes, frente a los trasplantes.

En nuestro estudio es de destacar, el predominio de convulsiones en los retrasplantes, con respecto a los primeros trasplantes. Posiblemente puedan deberse a que tengan niveles tóxicos de Tacrolimus, ocasionadas por un segundo ciclo inmunosupresor o ser debidas también a alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia), o a que en ellas participen alteraciones como la hipertensión arterial o la infección del sistema nervioso central (SNC) (Plevak et al <sup>187</sup>). La hemorragia y el coma cerebral, también tienen mayor incidencia en los retrasplantes, pudiendo ser secundarias a disfunción

del injerto, coagulopatía, infección o hipertensión arterial grave, que normalmente tienen mayor intensidad en los pacientes retrasplantados.

En lo que respecta a las complicaciones respiratorias, hemos encontrado similar evolución entre los pacientes con un primer trasplante y los retrasplantados. Analizando la parálisis diafragmática, el derrame pleural, el hemotórax y el broncoespasmo no hemos podido identificar causas que diferencien los primeros trasplantes de los retrasplantes. Sin embargo, en los retrasplantes, tuvimos más casos de atelectasia y creemos que ello se debe a la mayor dependencia de la VM y a desproporción entre el tamaño del injerto y el receptor.

Igualmente como ocurre con las complicaciones quirúrgicas, la incidencia de complicaciones digestivas también se comprueba más frecuente en los pacientes retrasplantados. Estos, generalmente se complican más con varices esofágicas, que normalmente son secundarias a hipertensión portal y consecuentemente, incrementan los casos de hemorragia digestiva.

Con respecto a las complicaciones renales como la insuficiencia renal y la necesidad de acudir a la técnica de hemofiltración detectamos una mayor incidencia en el retrasplante. El origen del aumento de la insuficiencia renal en los retrasplantes tiene una serie de causas: 1<sup>a</sup>- por incidir en un niño críticamente enfermo con un trasplante previo, 2<sup>a</sup>- por la mayor inestabilidad hemodinámica y afectación de la perfusión renal, 3<sup>a</sup>- por la mayor utilización de antibióticos nefrotóxicos y inmunosupresores y 4<sup>a</sup>- por el incremento de las complicaciones quirúrgicas e infecciones. En el trabajo descrito por Nuño et al <sup>188</sup> también se observó mayor incidencia de afectación renal en los pacientes retrasplantados. La incidencia de la hipertensión arterial entre los pacientes con un primer trasplante con respecto a los retrasplantes ha sido similar, lo cual achacamos a la etiología multifactorial de la misma.

También es de destacar la mayor intensidad de las complicaciones hematológicas en los retrasplantes. Creemos que esto está ocasionado por el mayor sangrado (mala función del injerto hepático), por tratarse de una segunda cirugía y por la plaquetopenia. Ésta normalmente se relaciona con determinados fármacos, con mecanismos inmunológicos o por ser secundaria al tratamiento con Tacrolimus. El trabajo de Yang et al <sup>186</sup> también observó mayor sangrado en los retrasplantes (251,5±242ml/Kg), en comparación a los trasplantes (48,9± 106ml/Kg).

Igualmente la infección nosocomial ha sido más frecuente en los retrasplantes. Los principales factores relacionados con esta infección son : precario estado nutricional y peso bajo de los pacientes, prolongados ingresos en la UCIP, gran utilización de catéteres vasculares, sondajes y drenajes quirúrgicos, por la inmunosupresión, por el mayor uso en los retrasplantes de injertos reducidos y segmentarios, y la mayor incidencia de complicaciones médicas y quirúrgicas.

Entre los tipos de complicaciones del injerto, tuvimos porcentajes similares de peritonitis biliar y del rechazo del injerto. Mientras que en el retrasplante ha predominado el fallo primario del injerto, la trombosis arterial y portal. La Fístula biliar ha sido más frecuente en el primer trasplante, probablemente porque en éste, haya trasplantes procedentes de donante vivo, con lo cual las complicaciones biliares son más frecuentes (Cronin et al <sup>189</sup>).

No hemos podido comparar algunos de nuestros datos con las otras series pediátricas publicadas, por no haber estudio parecido en las mismas.

## **V. TRASPLANTE DE DONANTE VIVO Y DONANTE CADÁVER. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y COMPLICACIONES**

Son de gran importancia estudiar las diferencias en los trasplantes realizados con injertos procedentes de donante cadáver y de donante vivo. En la introducción de la tesis hemos desglosado ampliamente estos aspectos.

En nuestra serie, en lo que respecta a la enfermedad de base (atresia o colestasis), tuvimos que el 54% de los niños fueron trasplantados de donante cadáver y el 46% de donante vivo. Entre los pacientes con hepatitis, el 73%, recibió trasplante de donante cadáver y el 26,3% de donante vivo, ambas con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ). Una posible interpretación sobre el significado de nuestros resultados es que, el predominio de los trasplantes de donante cadáver es debido a la menor disponibilidad de la donación de un injerto vivo y por la necesidad inmediata de hacer un trasplante hepático.

En relación a las características de la cirugía, tuvimos mayor tiempo de isquemia del injerto en el trasplante cadáver en relación al trasplante vivo, también

con significación estadística ( $p < 0,001$ ). Esto se debe al hecho de que el trasplante de donante cadáver no es una cirugía programada, y hay que realizarla en el momento impredecible en el que aparece un donante, lo que conlleva una mayor duración de la fase isquémica del injerto. En el trabajo descrito por González et al <sup>152</sup>, el tiempo de isquemia de injerto del trasplante cadáver también ha salido mayor ( $556 \pm 144$  min), frente al del trasplante vivo ( $296 \pm 59$  min) de forma estadísticamente significativa.

La fase anhepática de los trasplantes de donante vivo y cadáver, tuvieron un tiempo similar probablemente por tratarse de una fase de la cirugía que es independiente del origen del hígado. En el mismo estudio de González et al <sup>152</sup>, la fase anhepática también ha sido similar, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

El tiempo quirúrgico total ha sido mayor en el trasplante de donante vivo en relación al trasplante cadáver, con una "p" significativa estadísticamente ( $p < 0,001$ ). En este tipo de trasplante se exige más cuidado en la técnica quirúrgica, sobre todo en lo que respecta a las anastomosis vasculares y de la vía biliar, así como también hay que mencionar la necesidad de acudir en los trasplantes de donante vivo a la técnica de Pick-Back, lo cual aumenta la duración del tiempo quirúrgico. En contraste, en el estudio de González et al <sup>152</sup>, el tiempo quirúrgico total ha sido similar en ambos tipos de trasplantes.

En nuestro estudio, la técnica de Pick-Back se utilizó en el 100% de los trasplantes de donante vivo y 39,5% de los trasplantes de donante cadáver. Esta técnica que consiste en la anastomosis latero-lateral entre la vena cava del donante y la vena cava del receptor, hace muy laboriosa el trasplante en el donante vivo y justifica los mayores tiempos quirúrgicos.

La Y de Roux previa se dio en el 57,1% de los trasplantes vivos y en el 36,3% de los trasplantes cadáver. En relación a la mayor incidencia de Y de Roux previa en los trasplantes de donante vivo, suponemos que se debe a que estos trasplantes se realizan más en pacientes de peso bajo y consecuentemente como en nuestro estudio, la principal indicación de trasplante de donante vivo es la atresia de vías biliares o colestasis, es de esperar una mayor frecuencia de Y de Roux, para intentar restablecer el flujo biliar antes de someter al paciente a un trasplante hepático.

Tanto el Pick-Back como la Y de Roux previa salieron estadísticamente significativas entre trasplante de donante vivo y cadáver. Sin embargo, la de Y de Roux nueva fue realizada en 42,9% de los donantes vivos y 57,3% de los donantes cadáver, sin alcanzar valor estadístico ( $p < 0,059$ ). Esta técnica que es realizada durante el trasplante hepático, normalmente se hace en un paciente de peso y edad mayor para la reconstrucción de la vía biliar.

Tuvieron que implantar malla de Goretex®, en el 40,3% de los pacientes en el trasplante de donante vivo, y en el 32,3% en el trasplante de donante cadáver. En nuestra opinión, creemos que el predominio de utilización de Goretex® en el donante vivo, está relacionado también con el peso bajo de los pacientes.

Entre las complicaciones respiratorias, hemos encontrado casi la misma frecuencia de parálisis diafragmática y atelectasia, que son unas de las complicaciones descritas con más frecuencia en ambos los donantes de trasplantes hepáticos, e inherentes a las técnicas utilizadas. Con respecto al derrame pleural, hemos tenido más incidencia en el trasplante de donante cadáver, y dependiendo de la técnica quirúrgica utilizada (injerto total o reducido), estaría relacionado con el diafragma dañado y consecuentemente paso de líquido de la cavidad abdominal a torácica. Hasegawa et al <sup>190</sup>, encontró en su estudio con trasplantes de donante vivo el 23% de pacientes con atelectasia y con derrame pleural, respectivamente, valores similares a los nuestros.

En referencia a las complicaciones infecciosas, tuvimos más incidencia de infección intraabdominal y bacteriemia primaria en el trasplante de donante vivo, frente al de cadáver. La mayor frecuencia de infección intraabdominal en los trasplantes de donante vivo, es debida probablemente al menor peso de los niños trasplantados, a la mayor duración de la cirugía y al uso de injerto segmentario. En contraste, la incidencia de bacteriemia primaria ha sido baja (trasplante vivo 6,5% / trasplante cadáver 1,6%). Sin embargo, Lin et al <sup>172</sup> en su estudio, observó hasta el 10,7% de bacteriemia primaria en los donantes vivos. En contraposición a los nuestros datos, la incidencia de infección entre donante cadáver y donante vivo ha sido la misma en diferentes trabajos encontrados (Hayashi et al <sup>191</sup>, Hasegawa et al <sup>190</sup>).

Hemos visto en nuestra serie mayor incidencia de patologías quirúrgicas de las vías biliares (22,1%) y rechazo del injerto (22,1%) en el donante vivo, frente al

de donante cadáver, con una "p" estadísticamente significativa. Reding et al <sup>192</sup>, también encontró en su estudio mayor incidencia de complicaciones biliares en el donante vivo (34%) con respecto al donante cadáver (14%) con valor estadístico. Asimismo, Tannuri et al <sup>185</sup> en su serie, describe el 20,6% de complicaciones de estenosis de la vía biliar en los trasplantes vivos. Mizuta et al <sup>164</sup> en su trabajo, relata hasta 20,6% de complicaciones quirúrgicas de la vía biliar. Valores similares a los nuestros. Cronin et al <sup>189</sup> describe que en los pacientes pediátricos que recibieron un trasplante segmentario, las complicaciones biliares resultan más frecuentes cuando el injerto procedía de un donante vivo respecto al de donante cadáver (38% frente al 14%, respectivamente). Sin embargo, en relación al rechazo del injerto, Eid et al <sup>193</sup> no observó diferencias entre los tipos de donantes (vivo/cadáver).

Con respecto a las patologías vasculares, también tuvimos más incidencia en los trasplantes de donantes vivos. En los niños con peso bajo, hay una mayor incidencia de trasplantes de donante vivo y de patologías vasculares, como puede apreciarse en las figuras 68 y 124. En nuestra opinión, creemos que la mayor frecuencia de patologías vasculares en los trasplantes de donante vivo, es un factor relacionado al peso. En el trabajo descrito por Beckker et al <sup>194</sup> se observó como factor de riesgo de trombosis de arteria hepática, los pacientes con peso < 10Kg. En contraposición, Reding et al <sup>192</sup> encontró en su estudio mayor incidencia de trombosis de arteria hepática (16%) en los trasplantes de donante cadáver frente a 0% de donante vivo.

## VI. ASPECTOS QUIRÚRGICOS

Los trasplantes segmentarios han sido los más utilizados en lo que respecta a la enfermedad de base, tanto en las atresias o colestasis, como en las hepatitis. Esto es debido a que estas patologías se detectan muy frecuentemente en niños de bajo peso, los que a su vez necesitan un injerto del tipo segmentario, para adecuar su tamaño a la cavidad abdominal del niño. El trasplante reducido se utilizó con menor frecuencia principalmente en las atresias de vías biliares o colestasis en las que se les dio preferencia al trasplante segmentario.

Sobre los tiempos quirúrgicos, hemos encontrado más tiempo de isquemia del injerto en los trasplantes total y reducido, con respecto al trasplante segmentario, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Creemos que este dato es un factor indirecto, debido a que estos tipos de trasplantes proceden de un injerto cadáver y consecuentemente de un tipo de cirugía no programada y la mayoría de las veces proceden de un lugar lejano. Apoya esta reflexión, el que por el contrario, la fase anhepática ha sido parecida en todos los tipos de trasplantes, por no haber diferencias en la técnica quirúrgica utilizada ni intervienen otras circunstancias. El tiempo quirúrgico total ha sido más elevado en el trasplante segmentario en comparación con los otros, hecho también comprensible, por exigir este tipo de trasplante una técnica más minuciosa en la implantación del segmento hepático, para adecuar el mismo a la cavidad abdominal.

El Pick-Back y el Goretex® son más frecuentes en los trasplantes segmentarios, en relación al trasplante total y reducido con significación estadística. Los trasplantes segmentarios se realizan más en niños de bajo peso (figura 82) y también como injerto procedentes de donante vivo y consecuentemente, han precisado más Pick-Back y Goretex®. La Y de Roux previa se encontró con más frecuencia en los trasplantes segmentarios, frente a los trasplantes totales y reducidos. Esta técnica se realiza con frecuencia en los niños de menor edad con atresias de vías biliares para favorecer el flujo biliar. Lógicamente, estos niños son los que van a ser posteriormente subsidiarios de un trasplante segmentario. Por el contrario, la Y de Roux nueva (post-trasplante) se realizó con más frecuencia en los trasplantes reducidos y totales.

Entre las complicaciones quirúrgicas, el hemotórax, lo hemos encontrado con más incidencia en el trasplante reducido, frente al trasplante total y segmentario con una "p" estadísticamente significativo ( $p < 0,024$ ). No encontramos una justificación lógica a esta diferencia salvo el mayor tamaño del reducido sobre el segmentario, con compresión y repercusión sobre el tórax

Hemos tenido mayor incidencia de bacteremia primaria y de infección intraabdominal en el trasplante segmentario. Suponemos que el trasplante segmentario está relacionado con un mayor riesgo de infección nosocomial, debido al bajo peso de estos pacientes ya que éstos, necesitan más injertos segmentarios y consecuentemente un mayor tiempo quirúrgico. La sepsis clínica ha tenido más predominio en los trasplantes reducidos y segmentarios y posiblemente está relacionada con el tipo de injerto hepático y con la amplia superficie de corte en el mismo (De la Vega <sup>195</sup>).

De las complicaciones del injerto, hemos visto que las patologías de las vías biliares fueron las más frecuentes en el trasplante segmentario (23,1%), frente a el trasplante total (1,9%) y reducido (3,6%) con significación estadística ( $p < 0,001$ ). En el trabajo descrito por Azoulay et al <sup>196</sup> y Cronin et al <sup>189</sup> se observó una incidencia de complicaciones biliares en los trasplantes segmentarios que varió entre el 14% y el 38%. Si embargo, en el trabajo descrito por Heffron et al <sup>108</sup>, no se apreció diferencia en tal sentido.

En las patologías vasculares y del rechazo del injerto, hemos observado también más incidencia en los trasplantes segmentarios. Como hemos descrito anteriormente los niños de bajo peso necesitan más trasplantes del tipo segmentario, lo que puede incrementar los riesgos de sufrir mayores complicaciones vasculares y del injerto.

Tanto en las complicaciones médicas (biliares), como en las quirúrgicas (vías biliares y en las de origen vascular), hemos observado que el tiempo quirúrgico total es mayor, en comparación con los niños sin estas complicaciones. Las complicaciones biliares son más frecuentes en los injertos segmentarios, y éstos a su vez, tienen mayor tiempo quirúrgico ( $p < 0,007$  y  $p < 0,001$ ). Por el contrario, los tiempos quirúrgicos en las complicaciones vasculares no han tenido diferencias estadísticas.



La fase anhepática ha sido más prolongada en pacientes con otras complicaciones quirúrgicas con valor estadístico significativo ( $p < 0,006$ ).

El derrame pulmonar y la infección quirúrgica profunda, aparecieron con tiempos de isquemia del injerto mas prolongados, con significación estadística ( $p < 0,025$  y  $p < 0,007$ ) respectivamente.

El uso de la malla del Goretex® fue más prolongado en los niños con atresia biliar o colestasis. Una posible interpretación sobre el significado de nuestros datos, es que el Goretex®, como hemos referido anteriormente, se emplea más en los niños pequeños y de bajo peso y por lo tanto, en niños con esta enfermedad de base.

El uso del Goretex® se observó como causa de complicaciones quirúrgicas como drenaje de abscesos, perforación intestinal, patología quirúrgica de la vía biliar y otras complicaciones quirúrgicas, e igualmente, con las vasculares y la infección intraabdominal.

El uso del Goretex® se relaciona con procesos de infección bacteriana e infección por hongos en la cavidad abdominal (de la Vega <sup>195</sup>).

Igualmente la utilización del Goretex®, se ha relacionado con mayor incidencia de atelectasia, drenaje torácico y neumonía. Creemos que como el Goretex® se implanta en casos de no adecuada proporción del injerto con la cavidad abdominal, en los que se produce incremento de la presión abdominal y elevación secundaria del diafragma, con compresión pulmonar y disminución de la compliancia torácica, se aumentan los riesgos de sufrir complicaciones pulmonares.

En los niños que tuvieron la técnica de Pick-Back, se observó más frecuencia de complicaciones médicas y quirúrgicas de la vía biliar, con respecto a los pacientes sin esta técnica. Diversos estudios han señalado que las complicaciones biliares son más evidentes cuando se emplean injertos segmentarios y de donantes vivos en receptores de pequeño tamaño y bajo peso (Stratta et al <sup>197</sup>, Cronin et al <sup>189</sup>). Asimismo en los trasplantes de donante vivo hay que utilizar Pick-Back y consecuentemente están más predispuestas a padecer complicaciones biliares. También encontramos en nuestro estudio más casos de neumotórax en los pacientes con Pick -Back en relación a los niños sin este tipo de anastomosis.

Por otra parte, observamos que los niños que se complicaron con hipertensión portal y colestasis tuvieron más Y de Roux previa en comparación con

los niños sin estas patologías. El estudio de Camarena et al <sup>198</sup> destaca que una de las causas de hipertensión portal es la atresia biliar. Asimismo, como ya hemos comentado en el apartado anterior, los niños con atresia biliar necesitan la Y de Roux previa para intentar restablecer el flujo biliar.

La parálisis diafragmática y la perforación intestinal se observaron con más frecuencia en niños que tenían una Y de Roux previa al trasplante y por el contrario, la realización de un Y de Roux nueva con el trasplante, se relacionó con mayor necesidad de drenajes de tórax y de abscesos, y con mayor utilización del Goretex®.

Haciendo un análisis de las complicaciones biliares, observamos que tuvimos más frecuencia en los pacientes con atresia de vías biliares o colestasis, con respecto a los pacientes con otras etiologías. El hecho es obvio por tratarse de patologías de las vías biliares.

Igualmente, también en relación a las complicaciones biliares, hemos tenido mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas e infecciosas, así como una mayor afectación en pacientes con peso bajo. La incidencia de complicaciones quirúrgicas e infecciosas en los pacientes con complicaciones biliares fueron significativamente más frecuentes que en los pacientes con complicaciones no biliares.

Los pacientes con colestasis y complicaciones quirúrgicas tuvieron con más frecuencia rechazo agudo del injerto. El grupo de la Dra Jara et al <sup>199</sup> describe que uno de los factores de riesgo del rechazo, es la propia enfermedad de base que originó el trasplante. En relación a las complicaciones quirúrgicas, creemos que un niño que haya presentado un rechazo agudo, tienen mayores riesgos de tener otros tipos de complicaciones, secundarias al tratamiento del rechazo con altas dosis de fármacos inmunosupresores y a la propia inestabilidad clínica del paciente.

## VII. RESULTADOS INFECCIOSOS Y FALLECIMIENTO

En relación a los aspectos infecciosos, hemos observado que las agresivas medidas terapéuticas y de monitorización que se utilizan durante el postoperatorio inmediato, como son el uso de catéteres, ventilación mecánica, Goretex® y nutrición parenteral, se comportan como factores de riesgo de infección nosocomial y su uso, tan conocido por los intensivistas pediátricos, debe ser reducido al mínimo. Igualmente, se deben aplicar todas las medidas de prevención de infección nosocomial, para que la evolución del postoperatorio del trasplante hepático en la UCIP tenga el mínimo de complicaciones posibles.

Asímismo, los pacientes que tuvieron complicaciones quirúrgicas evolucionaron con mayor número de complicaciones infecciosas. Estas complicaciones quirúrgicas en estos pacientes, normalmente condicionan mayores riesgos de desarrollar infección nosocomial, por diversas causas como son su bajo peso, el deficiente estado nutricional, el uso de catéteres intravasculares, las intervenciones quirúrgicas previas, las pautas de inmunosupresores, etc.

Como ya hemos referido anteriormente, la incidencia de infección nosocomial está en relación con una política de prevención adecuada, que como hemos demostrado en nuestro estudio ha mostrado una tendencia descendente en nuestros pacientes. Toda acción preventiva que se pueda realizar en la UCIP redundará en una menor incidencia de infección nosocomial durante el postoperatorio inmediato.

En relación a la mortalidad, tuvimos 2 casos de fallecimiento en el postoperatorio inmediato, en el grupo de los primeros trasplantes hepáticos. Las causas de los fallecimientos fueron: fallo agudo del injerto, complicaciones hematológicas y complicaciones hemodinámicas. Ningún paciente ha fallecido por causa infecciosa.

Dentro del grupo de retrasplantes hubo 4 fallecidos cuyas causas de fallecimientos fueron: fallo agudo del injerto, insuficiencia cardiaca intratable, arritmias graves rebeldes, causas respiratorias, hematológicas e infecciosas entre otras. En total de los 6 niños fallecidos, 2 lo fueron por causas infecciosas. El origen infeccioso de esta mortalidad es descrito en muchos trabajos como el principal motivo de fallecimiento durante el post-operatorio inmediato del trasplante

hepático (Guariso et al <sup>144</sup>, González et al <sup>152</sup>). En los estudios de Jain et al <sup>166</sup> y Andrews et al <sup>200</sup>, el principal motivo de fallecimiento ha sido el infeccioso con 43% y 42% respectivamente de las causas. Creemos que la baja incidencia de mortalidad de origen infeccioso en nuestro pacientes, se debe al buen funcionamiento de nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y de los servicios de prevención de infección nosocomial, tan importantes para la buena evolución de un postoperatorio del trasplante hepático en la UCIP.

## **CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1) En el presente trabajo presentamos una de las mayores series de trasplante hepático en niños publicadas, correspondiente a un único hospital.

2) El número de trasplantes hepáticos en niños ha tenido un valor creciente en los últimos años, con un abordaje quirúrgico cada vez en edades más tempranas de la vida (2/3 de los casos en menores de 3 años). La edad media del primer trasplante fue 3,8 años (DS: 4,58) inferior a la del retrasplante 5,74 años (DS:5,62). El peso medio en el primer trasplante fue 15,89 Kg (DS:13,88) inferior al del retrasplante 18,61 Kg (DS:13,98). La patología hepática predominante fue la AVBEH (50,7%). 201 pacientes fueron primeros trasplantes y 38 retrasplantes.

3) Las complicaciones quirúrgicas afectaron a 1/3 de los casos (36,4%), destacando entre ellas la perforación intestinal (8,5%) y la patología biliar (7%). Se observó un leve descenso en estas complicaciones a lo largo del tiempo estudiado. Es de destacar la alta incidencia (63,6%) de ausencia de complicaciones quirúrgicas en nuestra serie.

4) Las complicaciones médicas fueron más frecuentes que las quirúrgicas, predominando por orden decreciente las metabólicas (61,2%), respiratorias (58,7%) y hematológicas (57,7%). Se observó una tendencia descendente de estas complicaciones a lo largo de los años del estudio, destacando en esta evolución las complicaciones cardíacas, renales y las infecciones nosocomiales, expresión de una mejor asistencia integral a estos trasplantes, tanto durante la aplicación de las técnicas quirúrgicas como durante los tratamientos post-operatorios.

5) Las principales complicaciones del injerto fueron rechazo (14,4%), fístula biliar (13,4%) y trombosis de la arteria hepática (6,5%). Estas dos últimas tuvieron una relación estadísticamente significativa con el peso del paciente ( $p < 0,005$  y  $p < 0,02$  respectivamente).

6) Las principales causas del retrasplante han sido la trombosis arterial (39,5%) y el rechazo (36,8%). Prácticamente, todas las complicaciones, tanto quirúrgicas como médicas fueron mayores en los pacientes retrasplantados con respecto a los primeros trasplantes, precisando un tratamiento intensivo más complejo y prolongado, con unos tiempos de estancia en CIP más prolongados ( $p < 0,001$ ).

7) En los primeros trasplantes, la incidencia de donaciones fueron: donante vivo (38,3%) y donante cadáver (61,7%). En los retrasplantes no hubo ningún donante vivo por protocolo del HILP. Todas las donaciones de donante vivo fueron trasplantes segmentarios. El porcentaje de donantes vivos tiene una marcada tendencia ascendente en los últimos años, lo que viene a paliar el descenso actual en las donaciones de órganos de cadáver.

8) El peso corporal de los niños trasplantados con hígado procedente de donante vivo fue estadísticamente menor que el de los de donante cadáver ( $p < 0,001$ ). Igualmente, los tiempos quirúrgicos totales, la técnica de Pick-Back y la Y de Roux previa, fueron significativamente mayores en los trasplantes de donante vivo con respecto al de donante cadáver. Las complicaciones postoperatorias también fueron superiores en estos trasplantes, pero solamente alcanzó significación estadística la patología quirúrgica de la vía biliar y el rechazo del injerto.

9) En nuestra serie hubo un gran predominio del trasplante de hígado segmentario (60,2%), seguidos por el trasplante de hígado total y el reducido. El trasplante segmentario se ha realizado en niños con el peso más bajo de toda la serie ( $p < 0,001$ ) y el tiempo quirúrgico total ha sido el más prolongado ( $p < 0,001$ ). Todo esto avala la política tan avanzada y agresiva de nuestro equipo multidisciplinar en el abordaje de los casos más graves y precoces de la patología hepática en el niño pequeño.

10) En el trasplante segmentario, la técnica de Pick-Back y el Goretex® fueron estadísticamente más utilizados que en el trasplante total y en el reducido. Las complicaciones quirúrgicas de la vía biliar, las vasculares y el rechazo predominaron en el trasplante segmentario. Las complicaciones biliares han tenido



relación con una mayor patología abdominal quirúrgica y con las complicaciones infecciosas.

11) Solamente han fallecido 6 pacientes, 2 (0,99%) en los 201 primeros trasplantes y 4 (10,5%) en los 38 retrasplantes. Los retrasplantes de los pacientes fallecidos habían sido realizados antes de 1999, año en el que iniciamos nuestra recopilación de este estudio. Las causas de fallecimiento fueron: fallo del injerto, complicaciones hematológicas, respiratorias y hemodinámicas. Solo 2 pacientes tuvieron causa infecciosa.



## **RESUMEN**

## RESUMEN

### Introducción

El trasplante hepático pediátrico, constituye una opción terapéutica muy útil en pacientes con enfermedad hepática terminal. Esta modalidad permite que una persona con limitaciones importantes en su salud recupere una vida plena y activa.

La tasa de supervivencia al año, se sitúa alrededor del 90% y, una vez transcurrido este primer año, menos de un 10% fallecerán en los 10 años siguientes, ya que el injerto hepático, si funciona adecuadamente, tiene un potencial de viabilidad indefinido.

La escasez de donantes pediátricos puede paliarse al considerarse consolidadas las técnicas quirúrgicas de reducción de injerto: trasplante reducido o segmentario, splits e incluso trasplante de donante vivo.

La mejora continúa de las pautas de inmunosupresión individualizadas, en cierto modo, según tolerancia, así como los sucesivos avances terapéuticos y tecnológicos, que posibilitan el control y tratamiento de diferentes complicaciones postrasplante, permiten a un elevado porcentaje de niños trasplantados un desarrollo normal con plena calidad de vida e integración social.

### Hipótesis del trabajo

El trasplante hepático constituye una terapéutica muy eficaz para el tratamiento del niño con enfermedad hepática terminal.

Se puede realizar con injerto procedente de cadáver o de donante vivo. La escasez de donante cadáver, hace cada vez más importante el injerto procedente de donante vivo, con lo cual exige técnicas de trasplante segmentario.

Nuestras hipótesis de trabajo postula que:

1ª. El trasplante hepático con injerto procedente de cadáver tiene una evolución con una incidencia de complicaciones aceptable durante el post – operatorio inmediato en UCIP.

2ª. Que los retrasplantes hepáticos tiene un mayor numero de complicaciones quirúrgicas y médicas que los primeros trasplantes.

3ª. Que el trasplante hepático con injerto de donante vivo es una técnica perfectamente viable y con magnífica evolución en los niños trasplantados.

De confirmarse estos hechos, el equipo multidisciplinar podría mejorar los resultados obtenidos hasta la fecha, y el Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos podría establecer normas y protocolos de mejora en el tratamiento del post – operatorio inmediato del trasplante hepático en niños.

### **Objetivos del Estudio**

Para poder demostrar nuestra hipótesis de trabajo diseñamos un estudio con los siguientes objetivos:

1ª. Conocer los datos de una serie de niños sometidos a trasplante hepático desde el 15/01/1999 hasta 31/12/2009. En este grupo describir las características generales, las técnicas quirúrgicas y las complicaciones quirúrgicas y médicas en el postoperatorio inmediato en la UCIP.

2ª. Valorar si estas complicaciones pueden ser detectadas precozmente y disminuir su incidencia.

3ª. Valorar las diferencias que se produzcan entre los primeros trasplantes hepáticos y los retrasplantes en los aspectos quirúrgicos y postoperatorios inmediatos en la UCIP.

4ª. Valorar las diferencias que se produzcan entre los trasplantes hepáticos en niños con injerto procedente de cadáver con respecto a los injertos procedentes de donante vivo, en los aspectos quirúrgicos y médicos

5ª. Valorar las diferencias que se produzcan en los trasplantes hepáticos totales, segmentarios y reducidos en los aspectos quirúrgicos y médicos.

## **Pacientes y Métodos**

Hemos realizado un estudio de cohorte retrospectivo de 201 trasplantes hepáticos y 38 retrasplantes, recopilados desde 15/01/1999 hasta 31/12/2009, en el Hospital Infantil La Paz, Madrid.

En relación a los primeros trasplantes, fueron 102 varones y 98 mujeres. La edad media del trasplante fue de 3,8 años. El peso medio de 15,89Kg.

De los 38 retrasplantes, 21 fueron de un segundo trasplante, 6 de un tercero y 1 caso de un cuarto trasplante. De ellos, 11 eran varones y 25 mujeres. La edad media del retrasplante fue de 5,74 años. El peso medio de 18,61 Kg.

El tratamiento inmunosupresor de los 201 pacientes que recibieron 1 primer trasplante fue: Tacrolimus (88,1%), Ciclosporina (11,9%), Basiliximab (46,3%), Azatioprina (12,4%) y metilprednisona (99%). Mientras que el tratamiento inmunosupresor de los 38 retrasplantes fue: Tacrolimus (89,5%), Ciclosporina A (10,5%), Basiliximab (55,3%), Azatioprina (10,5%) y Metilprednisona (97,4%).

## **Principales Resultados**

### Características Generales

La principal enfermedad hepática fue la atresia de vías biliares con casi mitad de los pacientes (50,7%), seguida de otras causas diversas (20,9%), de colestasis intrahepática (10,9%) y de enfermedad tumoral (8%). Consecuentemente, la indicación de trasplante más frecuente fue el fallo hepático crónico (55,7%), seguidos de colestasis (32,3%) y hipertensión portal (29,9%).

En relación a los tiempos quirúrgicos y requerimientos transfusionales, tuvimos en el primer trasplante: tiempo quirúrgico total medio de 527,08 min, tiempo de fase anhepática de 63,40 min y transfusión de concentrado de hematíes de 1105 ml. En los retrasplantes fueron: 481,25 min de tiempo quirúrgico total, 71,61 min de fase anhepática y transfusión de concentrado de hematíes de 2306 ml.

En 10 años de estudio analizados, se evidenció una tendencia creciente en el número de trasplante al año. Con respecto a los trasplantes de donantes vivo, también se comprobó un aumento ascendente de los casos por año.

La proporción de donantes en los primeros trasplantes fue de donante cadáver (61,7%) y de donante vivo (38,3%). En contraste, el 100% de los retrasplantes fueron de donante cadáver,

Las principales causas de fallo hepático que condicionaron los 38 pacientes retrasplantados fueron: trombosis arterial (39,5%), rechazo del injerto (36,8%) y fallo primario del injerto (13,2%).

### Complicaciones Médicas y Quirúrgicas

En nuestro estudio, el 12,9% de los pacientes tuvieron diversas complicaciones quirúrgicas y además, un 8,5% sufrieron perforación intestinal y un 7% patologías biliares.

Las complicaciones médicas que tuvieron más incidencia durante el postoperatorio inmediato fueron: las metabólicas (61,2%), respiratorias (58,7%) y hematológicas (57,7%). Las complicaciones respiratorias observadas con más frecuencia fueron: parálisis diafragmática (26,9%), derrame pleural (32,8%) y atelectasia (29,9%). Con respecto a las complicaciones renales, observamos que el 36,3% de los niños tuvieron hipertensión arterial y el 13,9% insuficiencia renal.

Las complicaciones infecciosas más frecuentes fueron: infección intraabdominal (17,9%), seguidas de neumonía y sepsis clínica con 4,5% cada una.

Con respecto a las complicaciones del injerto, 14,4% fueron ocasionadas por el rechazo del mismo, 13,4% por fístulas biliares y 6,5% por trombosis de la arteria hepática.

## Trasplante Vivo versus Trasplante Cadáver

En relación al estudio de comparación de los primeros trasplantes con los retrasplantes, se observó un predominio de complicaciones quirúrgicas, médicas y infecciosas en los retrasplantes.

El tiempo quirúrgico total ha tenido mayor duración en el trasplante de donante vivo (581,80 min), mientras que la fase anhepática ha tenido tiempos similares entre el trasplante vivo y cadáver. El tiempo de isquemia fue más largo en el trasplante cadáver (464,83 min).

En relación a las técnicas quirúrgicas fueron más frecuentes en el trasplante de donante vivo frente al donante cadáver, el Pick-Back (100%) y la Y de Roux Previa (57,1%). Igualmente, tuvimos más incidencia de bacteriemia primaria (6,5%) e infección intraabdominal (19,5%) en los trasplantes de donante vivo. Asimismo, el rechazo del injerto (22,1%) y la patología quirúrgica de la vía biliar fueron más frecuentes en el trasplante de donante vivo.

## Evolución Quirúrgica

El tiempo quirúrgico total se reflejó con una mayor duración en el trasplante segmentario (554,89 min). En relación al tiempo de isquemia fue mayor en el injerto total (462,33 min). La fase anhepática ha tenido tiempos similares entre los diferentes tipos de injerto.

En el trasplante segmentario, el uso de Pick-Back con 83,5% y de Goretex® con 43,8% ha tenido una significación estadística, en relación al trasplante total y reducido. Asimismo, la infección intraabdominal con 20,7% y la bacteriemia primaria con 4,1% fueron más frecuentes en el trasplante segmentario. Sin embargo, la sepsis clínica (10,7%) ha tenido más incidencia en el trasplante reducido.

Igualmente, en relación a las complicaciones del injerto como las patologías biliares (23,1%), vasculares (10,7%) y de rechazo del injerto (17,4%), tuvimos más frecuencia en el trasplante segmentario, con respecto al trasplante total y reducido.

Hemos tenido más incidencia de complicaciones quirúrgicas como la drenaje de abscesos (10%), perforación intestinal (20%), patología quirúrgica de la vía biliar



(40%) y otras complicaciones quirúrgicas (26,7%) en los pacientes con complicaciones biliares, en comparación en los que no tuvieron esta enfermedad. Asimismo la neumonía (13,3%) y la infección intrabdominal (33,3%) fueron más frecuentes en pacientes con complicaciones biliares.

Los pacientes que se complicaron con rechazo del injerto, evolucionaron más con sagrado del mismo (10,3%), perforación intestinal (17,2%) y patología quirúrgica de la vía biliar (13,8%) en relación a los pacientes sin esta patología.

### Complicaciones Infecciosas y Mortalidad

Tuvimos más casos de neumonía (17,6%) y infección intraabdominal (52,9%) en los niños que tuvieron más perforación intestinal, en comparación a los niños sin esta complicación quirúrgica. Igualmente, la neumonía (11,5%) y la infección intrabdominal (42,3%) fueron más frecuentes en los niños con otras complicaciones quirúrgicas.

En nuestra serie de 201 primeros trasplantes hemos tenido 2 casos de fallecimiento, que representa el 0,99% del total. En los retrasplantes tuvimos 4 pacientes fallecidos, es decir el 10,5% de esta serie.



## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Leal N, López-Santamaría M. Técnica quirúrgica estándar. En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños*. Madrid: Ergon; 2006:189-97.
2. Delgado MA, Ruza F, Alvarado F. Control y manejo metabólico, neurológico y gastrointestinal. En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños*. Madrid: Ergon; 2006:281-86.
3. Delgado Domínguez MA, Frauca Remacha E. Trasplante hepático en niños: tratamiento en el postoperatorio inmediato y complicaciones. En: Ruza F, ed. *Tratado de cuidados intensivos pediátricos*. Vol II. 3ª ed. Madrid: Norma-Capitel; 2003:2115-129.
4. Leal N, Encinas JL, Luis A, Avila LF, Hernández F, Murcia J et al. Orthotopic liver transplantation in children younger than one year. *Cir Pediatr*. 2007; 20(3):143-7.
5. Ruza F, Dorao-Martinez P, Fernandez N. Cuidados generales. Monitorización y controles clínicos-analíticos. En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños*. Madrid: Ergon; 2006:262-70.
6. Bismuth H, Castaing D, Ericzon BG et al. Hepatic transplantation in Europe. First Report of the European Liver Transplant Registry. *Lancet*. 1987;2:674-676.
7. Boreal JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of ciclosporina A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions*. 1976;6:468-475.
8. Calne RY, White DJ, Evans DB et al. Ciclosporina A in cadaveric organ transplantation. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282:934-936.
9. López-Santamaría M, Gámez M. Variantes técnicas. En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños*. Madrid: Ergon; 2006:199-218.
10. Seu P, Busuttil RW. Pediatric Liver Transplantation. *HPB Surg*. 1991;3(3): 145-166.
11. Danks DM, Campbell PE, Jack I, Rogers J, Smith AL. Studies of the etiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child*. 1977;52(5):360-7.

12. Shneider BL, Brown MB, Haber B, Whittington PF, Schwarz K, Squires R et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J pediatr*. 2006;148(4):467-474.
13. Muise AM, Turner D, Wine E, Klim P, Marcon M, Ling SC. Biliary atresia with choledochal cyst: implications for classification. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1411-4.
14. Shih HH, Lin TM, Chuang JH, Eng HL, Juo SH, Huang FC. Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene is associated with biliary atresia and idiopathic neonatal cholestasis. *Pediatrics*. 2005; 116(2):437-41.
15. Sokol R, Shepherd R, superina R, Bezerra J, Robuck P, Hoofnagle J. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health Workshop. *Hepatology*. 2007;46(2):566-81.
16. Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia: The King's College Hospital experience (1974-1995). *J Pediatr Surg*. 1997;32(3):479-85.
17. Davenport M, Ure BM, Petersen C, Kobayashi H. Surgery for biliary atresia – is there a European consensus? *Eur J Pediatr Surg*. 2007;17(3):180-3.
18. Haber BA, Erlichman J, Loomes KM. Recent advances in biliary atresia: prospects for novel therapies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(12):1911-24.
19. Agagille D. Alagille syndrome today. *Clin Invest Med*. 1996;19(5):325-30.
20. Kamarth BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(6):580-6.
21. Kaye AJ, Rand EB, Munoz PS, Spinner NB, Flake AW, Kamath BM. Effect of Kasai procedure on hepatic outcome in Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(3):319-21.
22. Vega A, Frauca E. Colestasis en el lactante. En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños*. Madrid: Ergon; 2006:23-35.
23. Hierro L, Jara P. Colestasis infantil y transportadores biliares. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(7):388-95.

24. Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *Clin Liver Dis.* 2004;8(4):839-59.
25. Teckman JH. Alpha 1 antitrypsin deficiency in childhood. *Semin Liver Dis.* 2007;27:274-81.
26. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2003;22;361(9358):681-9.
27. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1992-2001.
28. Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2003;9(6):498-503.
29. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43( Suppl 1): S49 – S55.
30. Molmenti EP, Squires RH, Nagata D, Roden JS, Molmenti H, Fasola CG, et al. Liver transplantation for cholestasis associated with cystic fibrosis in the pediatric population. *Pediatr transplant.* 2003;7(2):93-7.
31. Fox JJ, Chowdhury JR, Kaufman SS, et al. Treatment of Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. *New England J Med.* 1998;14;338(20):1422-6.
32. Ng, VL. Neonatal hepatitis. En: Robert Wyllie, Jeffrey S Hyams, editores. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease.* Philadelphia Estados Unidos: Saunders; 2006. P. 851-68.
33. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25(3): 215-22.
34. Nobili V, Comparcola D, Sartorelli MR, Devito R, Marcellini M. Autoimmune hepatitis type 1 after Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(4):387.
35. Hilzenrat N, Zilberman D, Klein T, Zur B, Sikuler E. Autoimmune hepatitis in a genetically susceptible patient: is it triggered by acute viral hepatitis A? *Dig Dis Sci.* 1999;44(10):1950-2.
36. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF. LKM – 1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest.* 1991;88(4):1370-8.

37. García Romero R, Martín de Carpi J, Bernal Cuartas C, Pinillos Pisón S, Varea Calderón V. Autoimmune hepatitis in pediatric patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99(5):255-8.
38. Alvarez F. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2006;10(1):89-107.
39. Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC, alvarez F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology.* 1999;116(3):643-9.
40. Camarena Grande, MC. Hepatitis aguda. En: F. Arguelles Martín, García Novo, P. Pavón Belinchón, E. Román Riechmann, G. Silva García, A. Sojo Aguirre, eds. *Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNP.* Madrid: Ergon; 2011:515-24.
41. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med.* 1995; 332(14):924-33.
42. Ericsson NI, Balistreri WF. Sclerosing Cholangitis. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. *Liver Disease in children.* Cambridge University Press; 2007:459-77.
43. Meyers RL. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol.* 2007;16(3):195-203.
44. Hertl M, Cosimi AB. Liver Transplantation for Malignancy. *Oncologist.* 2005;10(4):269-81.
45. Herzog C, Andrassy RJ, Eftekhari F. Childhood Cancers: Hepatoblastoma . *Oncologist.* 2000;5(6):445-53.
46. Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, Gauthier F, Mackinlay G, roebuck D et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era-recommendations from the childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer.* 2005;41(7):1031-6.
47. Von Schwinitz D. Management of liver tumors in childhood. *Semin Pediatric Surg.* 2006;15(1):17-24.
48. Ortega J, Malogolowkin M, Monforte H. Tumores Hepáticos. En: L Sierrasesúмага y F Antillón, eds. *Tratado de Oncología Pediátrica.* Madrid: Pearson; 2006:507-532.

49. Katzenstein H, Kralio M, Malogolowkin M, Ortega J, Qu W, Reynolds M, et al. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma in children and adolescents. *Cancer*. 2003;97(8):2006-12.
50. Frauca E. Indicación en tumores hepáticos. En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños*. Madrid: Ergon; 2006:117-122.
51. Frauca E. Tumores hepáticos. En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños*. Madrid: Ergon; 2006:37-46.
52. Díaz Fernández C, Gámez Arance M, de la Vega Bueno A, Frauca Remacha E. Trasplante hepático pediátrico: indicaciones, técnicas quirúrgicas, complicaciones y tratamiento. *An Pediatr*. 2004;60(1):42-55.
53. Rand EB, Olthoff KM. Overview of pediatric liver transplantation. *Gastroenterol Clin Nort Am*. 2003;32(3):913-29.
54. Whittington PF, Balistreri WF. Liver transplantation in pediatrics: indications, contraindications, and pretransplant Management. *J Pediatr*. 1991;118(2):169-77.
55. Gamez Arance, Manuel. Técnicas quirúrgicas. Interés postoperatorio inmediato. En: Ruza F, ed. *Tratado de cuidados intensivos pediátricos*. Vol II. 3ª ed. Madrid: Norma-Capitel; 2003:2112-114.
56. Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR, Rouch DA, Whittington PF, Lichtor JL. Liver transplantation with reduced size donor organs. *Transplantation*. 1988;45(3):519-24.
57. Lloyd DM, Pieper F, Gundlach M, Knoefel WT, Burdelski M, Biermann CW, et al. Developments in segmental and living related liver transplantation. *Transplant Proc*. 1992;24(4):1287-92.
58. Tsakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*. 1989;2(10):649-52.
59. Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichtor JL. Application of reduced-size liver transplants as splits grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann surg*. 1990;212(3): 368-75.
60. Heffron TG. Living related liver transplantation. *Semin Liver Dis*. 1995;15(2):165-72.



61. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L, et al. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann Surg.* 1991;214(4):428-37; discusión 437-9.
62. Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Cherqui D, Alonso EA, Woodle IS, et al. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with "splits liver" grafting. *Ann Surg.* 1990;212(1):14-22.
63. Kim JS, Broering DC, Tustas RY, Fischer L, Ganschow R, Burdelsky M, Rogiers X. Split liver transplantation: past, present and future. *Pediatr Transpl.* 2004;8(6):644-8.
64. Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man. Observation on technique and organization in five cases. *Br Med J.* 1968;4:535-540.
65. Chan Carlos, Plata-Muñoz JJ, Franssen B. Técnicas quirúrgicas en trasplante hepático. *Rev Invest clin.* 2005;57(2):262-272.
66. Sieders E, Peeters PM, Ten Vergert EM, de Jong KP, Porte RJ, Zwaveling JH, et al. Graft loss after pediatric liver transplantation. *Ann Surg.* 2002;235(1):125-32.
67. Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H, Morrissey M, Farmer DA, Goss J, et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg.* 1997;226(4):408-18.
68. Buckles JAC, Tisone G, Gunsen BK, McMaster P. Low haematocrit reduces hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1989;21:(1 Pt 2):2460-1.
69. Delgado Dominguez MG, Frauca Remacha E. Tratamiento en el postoperatorio inmediato y complicaciones. En: Ruza F, ed. *Tratado de cuidados intensivos pediátricos.* Vol II. 3ª ed. Madrid: Norma-Capitel; 2003:2115-2129.
70. Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, Schwartz L, Augustine J. Hypertension after liver transplantation. *Liver transpl Surg.* 1995;1(5 Suppl 1):20-8.
71. Howard TK. Postoperative intensive care Management of the adult. En Busuttil RW, Klintmaln GB, eds. *Transplantation of the liver.* Filadelfia: WB Saunders; 1996:551-563.

72. de la Oliva P, Godel F. Manejo hemodinámico, respiratorio y renal. En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños*. Madrid: Ergon; 2006:271-79.
73. Torres A, Ewig S, Insausti J, Guergué JM, Xaubet A, Mas A, et al. Etiology and microbiol patterns of pulmonary infiltrates in patients with orthotopic liver transplantation. *Chest*. 2000;117(2):429-502.
74. Afessa B, Gay PC, Plevak DJ, Swensen SJ, Patel HG, Krowka MJ. Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(5):427-34.
75. Durán FG, Piqueras B, Romero M, Carneros JA, de Diego A, Salcedo L, et al. Pulmonary complications following orthotopic liver transplant. *Transpl Int*. 1998;11(Supl 1):255-9.
76. Cisneros AC, Montero CA, Moreno GE, Garcia GI, Guillén RF, García FC. Complicaciones del trasplante hepático en cuidados intensivos. Experiencia en 130 casos. *Rev Clin Esp*. 1991;189:264-267.
77. O'Brien JD, Ettinger NA. Pulmonary complications of liver transplantation. *Clin Chest Med*. 1996;17(1):99-114.
78. Andrews WS, Wanek E, Fyok B, Gray S, Benser M. Pediatric liver transplantation: a 3-year experience. *J Pediatr Surg*. 1989;24(1):77-82.
79. Matuschak GM, Pinsky MR, Rogers RM. Effects of positive end-expiratory pressure on hepatic blood flow and performance. *J Appl Physiol*. 1987;62(4):1377-83.
80. Biancofiore G, Davis CI. Renal dysfunction in the perioperative liver transplant period. *Curr Opin Organ transplant*. 2008;13(3):291-7.
81. Ojo AO, Held PJ, Port PF, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349(10):931-40.
82. Kelly DA, Mayer ADM. Liver transplantation. In: Kelly DA, ed. *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*. London: Blackwell Science; 2003:378-401.
83. Busuttil RW, Colonna JO 2nd, , Hiatt JR, Brems JJ, el Khoury G, Goldstein LI, et al. The first 100 liver transplants at UCLA. *Ann.Surg*. 1987;206(4):387-402.

84. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and ciclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet*. 1994;344(8920):423-8.
85. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosupresion in liver transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(17):1110-5.
86. Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, Sheiner P, Schwatz ME, Miller CM. Central nervous system complications in liver transplant recipients – incidente, timing, and long-term follow-up. *Clin Transplant*. 2000;14(1): 1-7.
87. Casanova B, Gisbert C. Neurological complications after liver transplantation. *Rev Neurol*. 1995;23(123):1037-40.
88. Alexander JA, Demetrius AJ, Gavalier JS, Makowka L, Starzl TE, Van thiel DH. Pancreatitis following liver transplantation. *Transplantation*. 1988;45(6):1062-5.
89. Garcia S, Ruza F, Gonzalez M, Roque J, Frias M, Calvo C et al. Evolucion and complications in the immediate postoperative period after pediatric liver transplantation: our experience with 176 transplantations. *Transplant Proc*. 1999;31(3):1691-5.
90. Garcia S, Roque J, Ruza F, González M, Madero R, Alvarado F, et al. Infection and associated risk factors in the immediate postoperative period of pediatric liver transplantation: a study of 176 transplants. *Clin transplant*. 1998;12(3):190-7.
91. Halasa N, Green M. Inmunizations and infectious diseases in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14(10):1389-99.
92. Diaz C, Gamez M, de la Vega A et al. Trasplante hepático pediátrico: indicaciones, técnicas quirúrgicas, complicaciones y tratamiento. *An Pediatr*. 2004;60(1):42-55.
93. Brown A, Williams R. Immediate postoperative care. En: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF, eds. *Transplantation of the liver*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001:131-62.
94. Kenechtle SJ, Kwun J. Unique aspects of rejection and tolerance in liver transplantation. *Semin Liver Dis*. 2009;29(1):91-101.

95. Wiesner RH, Ludwig J, Krom RK, et al. Hepatic allograft rejection: new developments in terminology, diagnosis, prevention and treatment. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(1):69-79.
96. Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant.* 2009;9(4):746-57.
97. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4200 patients. *J Am Coll Surg.* 2009;208(5):896-903.
98. Martin SR, Atkison P, Anand R, Lindblad AS, et al. Studies of pediatric liver transplantation 2002: patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada. *Pediatr transpl.* 2004;8(3):273-83.
99. Rela M, Muiesan P, Bajtnagar V, Baker A, Mowat AP, Mieli-Vergani G, et al. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children under 5 years of age. *Transplantation.* 1996;61(9):1355-7.
100. Kalayoglu M, Stratta RJ, Sollinger HW, Hoffmann RM, D'Alessandro AM, Pirsch JD, et al. Liver Transplantation in infants and children. *J Pediatr Surg.* 1989;24(1):70-6.
101. Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW Jr, Iwatsuki S, Starzl TE. Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation.* 1985;40(6):667-71.
102. Shackleton CR, Goss JA, Swenson K, Colquhoun SD, Seu P, Kinkhabwala MM, et al. The impact of microsurgical hepatic arterial reconstruction on the outcome of liver transplantation for congenital biliary atresia. *Am J Surg.* 1997;173(5):431-5.
103. Koneru B, Tzakis AG, Browman J 3rd, Cassavilla A, Zajko AB, Starzl TE. Postoperative surgical complications. *Gastroenterol Clin North Am.* 1988;17(1):71-91.
104. Zanutelli M, Vieira S, Alencastro R, Kieling C, Leipnitz I, Ferreira C, et al. Management of vascular complications after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(4):945-6.

105. Calne RY. A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation utilizing the gall bladder as a pedicle graft conduit between the donor and recipient common bile ducts. *Ann Surg.* 1976; 184(5):605-9.
106. López-Santamaría M, Martínez L, Hierro L, Gamez M, Murcia J, Camarena C, et al. Late biliary complications in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg.* 1999;34(2):316-20.
107. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, Hisatake GM, McDiarmid SV, Busuttil RW. One hundred in situ splits-liver transplantations: single-center experience. *Ann Surg.* 2003;238(4): 496-505; discusión 506-7.
108. Heffron TG, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR Jr, Stevens L, Piper J, et al. Biliary complications in pediatric liver transplantation. A comparison of reduced - size and whole grafts. *Transplantation.* 1992;53(2):391-5.
109. SunKu B, Salvalaggio PR, 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 transpl.* 2006;12(5):821-6.
110. Shaked A, Vargas J, Csete ME, Kiai K, Jurim O, Colquhoun S, et al. Diagnosis and treatment of bowel perforation following pediatric orthotopic liver transplantation. *Arch. Surg.* 1993;128(9):994-8; discusión 998-9.
111. Vilca Melendez H, Vougas V, Muiesan P, Andreani P, Mieli-Vergani G, Rela M, et al. Bowel perforation after paediatric orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 1998;11(4):301-4.
112. Godel F, de la Oliva, P. Manejo de la sedación y la analgesia. En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños.* Madrid: Ergon; 2006:287-293.
113. Gregory B, Hambre MD, Elliot J, Krane MD. Anaesthesia for liver transplantation in children. *Paediatric Anaest.* 2001;11:3-18.
114. Jara P, Galindo P, Rodríguez I. Inmunosupresión. En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños.* Madrid: Ergon; 2006:519-544.
115. Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosupresion in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009;15(34):4225-33.

116. Tredger JM, Brown NW, Dhawan A. Immunosuppression in pediatric solid organ transplantation: opportunities, risks, and management. *Pediatr Transplant*. 2006;10(8):879-92.
117. Gillis S, Crabtree GR, Smith KA. Glucocorticoid-induced inhibition of T cell growth factor production I. The effect on mitogen-induced lymphocyte proliferation. *J Immunol*. 1979;123(4):1624-31
118. Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS, Fredman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell*. 1991;66(4):807-15.
119. Faulds D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs*. 1993;45(6):953-1040.
120. Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(2):205-18.
121. Cantorovich M, Barkun JS, Tchervenkov JI, Besner JG, Aspeslet L, Metrakos P. Comparison of neoral dose monitoring with cyclosporine through levels versus 2-hr postdose levels in stable liver transplant patients. *Transplantation*. 1998;66(12):1621-7.
122. McDiarmid SV. The use of tacrolimus in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;26(1):90-102.
123. Von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 1995;13:105-122.
124. Asensio M, Margarit C, Chavez R, Ortega J, Charco R, Iglesias J. Induction with basilimab reduces acute rejection in pediatric liver transplant patients treated with tacrolimus and steroids. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1970-1.
125. Schuller S, Wiederkehr JC, Coello-Lemos IM, Avilla SG, Schltz C. Daclizumab induction therapy associated with tacrolimus-MMF has better outcome compared with tacrolimus- MMF alone in pediatric living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(2):1151-2.
126. Chardot C, Nicoluzzi JE, Janssen M, Sokal E, Lerut J, Otte JB, et al. Use of mycophenolate mofetil as rescue therapy after liver transplantation. *Transplantation*. 2001;71(2):224-9.

127. Evans HM, McKerman PJ, Kelly DA. Mycophenolate mofetil for renal dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2005;79(11):1575-80.
128. Frauca E, Diaz MC, de la Vega A, et al. Cyclosporina monitoring in the early post-transplant period in pediatric liver transplant recipients. *Pediatric Transplant*. 2007;11(5):530-5.
129. Tredger JM, Brown NW, Dhawan A. Calcineurin inhibitor sparing in pediatric solid organ transplantation: managing the efficacy/toxicity conundrum. *Drugs*. 2008;68(10):1385-414.
130. Wiesner RH, Hermans PE, Rakela J, Washington JA 2nd, Perkins JD, DiCecco S, et al. Selective bowel decontamination to decrease gram-negative aerobic bacterial and *Candida* colonization and prevent infection after orthotopic transplantation. *Transplantation*. 1988;45(3):570-4.
131. Davison SM, Murphy MS, Adeodu OO, et al. Impact of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in children following liver transplantation. *Gut*. 1993;24:S32.
132. Stange J, Mitzner SR, Klammt S, Freytag J, Peszynski P, Loock J. Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. *Liver Transpl*. 2000;6(5):603-13.
133. Stange J, Mitzner SR, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs*. 1999;23(4):319-30.
134. Stange J, Hassanein TI, Mehta R, Mitzner SR, Barlett RH. The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective randomised, controlled clinical trial and clinical experience from 19 centers. *Artif Organs*. 2002;26(2):103-10.
135. Matesanz R, Domínguez-Gil B, Coll E, de la Rosa G, Marazuela R. Spanish experience as a leading country: What Kind of measures were taken? *Transpl Int*. 2011;24(4):333-43.
136. Matesanz R. Factors that influence the development of an organ donation program. *Transplant Proc*. 2004;36(3):739-41.

137. Barber K, Falvey S, Hamilton C, Colleti D, Rudge C. Potencial for organ donation in the United Kingdom: audit of intensive care records. *BMJ*. 2006;332(7550):1124-7.
138. Coll E, Miranda B, Domínguez-Gil B, Martín E, Valentín M, Garrido G, et al. Donantes de órganos en España: evolución de las tasas de donación por comunidades autónomas y factores determinantes. *Med Clin*. 2008;131(2):52-9.
139. Hospital Universitario La Paz. Madrid: Comunidad de Madrid; 2010 (acceso 22/01/2010). El hospital La Paz ha hecho 146 trasplantes de donante vivo de riñón y de hígado. Disponible en: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142579156585&language=es&pageid=1191579451897&pagename=HospitalLaPaz%2FCM\\_Actualidad\\_FA%2FHPAZ\\_actualidad](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142579156585&language=es&pageid=1191579451897&pagename=HospitalLaPaz%2FCM_Actualidad_FA%2FHPAZ_actualidad).
140. Ulukaya S, Arikan C, Aydogdu S, Ayanoglu HO, Tokat Y. Immediate tracheal extubation of pediatric liver transplant recipients in the operating room. *Pediatr Transplant*. 2003;7(5):381-4.
141. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintorino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(6):648-674.
142. Spearman CWN, McCulloch M, Millar AJW, Burger H, Numanoglu A, Goddard E, et al. Liver transplantation for children: Red Cross Childrens Hospital Experience. *Transplantation Proceedings*. 2005;37(2):1134-7.
143. Salt A, Noble-Jamieson G, Barnes ND, Mowat AP, Rolles K, Jamieson N, et al. Liver transplantation un 100 children: Cambridge and King's College Hospital series. *BMJ*. 1992;304:416-21.
144. Guariso G, Visoná DPL, Manea S, Salmaso L, Lodde V, Facchin P. Italian experience of pediatric liver transplantation. *Pediatr transplantation*. 2007;11(7):755-63.
145. Jara Vega P, Hierro L. Trasplante hepático en niños. En: Ruza F, ed. *Tratado de cuidados intensivos pediátricos*. Vol II. 3ª ed. Madrid: Norma-Capitel; 2003:2107-11.
146. Moulin D, Clement de Clety S, Reynaert M, Carlier MA, Veyckmans F, Claus, et al. Intensive care for children after orthopic liver transplantation. *Intensive Care Med*. 1989;15 (Suppl 1):71-2.



147. Ashok J, Mazariegos G, Kashyap R, Kosmach-Park B, Starzl TE, Fung J, et al. Pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2002;73(6):941-47.
148. Mizuta K, Sanada Y, Wakiya T, Urahashi T, Umehara M, Egami S, et al. Living-donor liver transplantation in 126 patients with Biliary Atresia: single-center experience. *Transplant Proc*. 2010;42(10):4127-4131.
149. Manczur TI, Greenough A, Rafferty GF, Dimitriou G, Baker AJ, Mieli-Vergani G, et al. Diaphragmatic dysfunction after pediatric orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2002;73(2):228-32.
150. Ishitani MB. The decreasing incidence of diaphragmatic dysfunction in liver transplantation: a probable advantage of the piggy-back liver transplant technique. *Liver Transpl*. 2003;9(4):446-7.
151. Haberal M, Sevmis S, Karakayali H, Ozcay F, Moray G, Yilmaz U, et al. Pediatric Liver Transplant: Results of a Single Center. *Exp Clin Transplant*. 2008;6(1):7-13.
152. González LF, Cadena FA, Vidal CA, Zuluaga D. Transplante hepático en niños menores de 10 Kg: Factores perioperatorios y mortalidad temprana. *Rev Col Anest*. 2007;35:9-19.
153. Iglesias J, López JA, Ortega J, Roqueta J, Asensio M, Margarit C. Liver transplantation in infants weighing under 7 Kilograms: management and outcome of PICU. *Pediatr Transplant*. 2004;8(3):228-32.
154. Heffron TG, Pillen T, Smallwood G, Henry S, Sekar S, Solis D, et al. Liver retransplantation in children: the Atlanta experience. *Pediatr Transplant*. 2010;14(3):417-25.
155. Davis A, Rosenthal P, Gildden D. Pediatric liver retransplantation: outcomes and a prognostic scoring tool. *Liver transpl*. 2009;15(2):199-207.
156. Busuttil RW, Seu P, Millis JM, Olthoff KM, Hiatt JR, Milewicz A, et al. Liver Transplantation in children. *Ann.Surg*. 1991;213(1):48-57.
157. Shimizu T, Tajiri T, Akimaru K, Yoshida h, Yokomuro S, Mamada Y, et al. Postoperative Management and complications in living-related liver transplantation. *J Nippon Med Sch*. 2003;70(6):522-7.

158. Broering DC, Kim JS, Mueller T, Fischer L, Ganschow R, Bicak T, et al. One Hundred Thirty-Two Consecutive Pediatric Liver Transplants Without Hospital Mortality. *Ann Surg.* 2004;240(6):1002-12.
159. Tannuri ACA, Gibelli NEM, Ricardi LRS, Silva MM, Santos MM, Pinho-Apezato MM, et al. Orthotopic Liver Transplantation in Biliary Atresia: A single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2011;43(1):181-3.
160. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Yamamoto E, et al. Living related liver transplantation in children. *Am J Surg.* 1994;168(1):41-8.
161. Ozier YM, Le Cam B, Chatellier G, Eyraud D, Soubrane O, Houssin D, et al. Intraoperative Blood Loss in Pediatric Liver Transplantation: Analysis of Preoperative Risks Factors. *Anesth Analg.* 1995;81(6):1142-7.
162. Goss JA, Shackleton AR, McDiarmid SV, Marggard M, Swenson K, Seu P, et al. Long-Term Results of Pediatric Liver Transplantation. An Analysis of 569. *Ann Surg.* 1998;228(3):411-420.
163. Goldman LJ, Jiménez E, Nodal A, Reinoso F, Sanabria P. Anestesia. Complicaciones hemorrágicas y metabólicas En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños.* Madrid: Ergon; 2006:247-59.
164. Mizuta K, Sanada Y, Wakiya T, Urahashi T, Umehara M, Egami S, et al. Living-Donor Liver Transplantation in 126 patients with Biliary Atresia: Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2010; 42(10): 4127-31.
165. Shen ZY, Wang ZF, Zhu ZJ, Zang YJ, Zheng H, Deng YL et al. Pediatric liver transplantation in 31 consecutive children. *Chin Med J.* 2008;121(20): 2001-3.
166. Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, Kosmach-park B, Starzl T.E, Fung J.J, et al. Pediatric Liver Transplantation in 808 Consecutive children: 20-Years Experience From A Single Center. *Transplant Proc.* 2002;34(5): 1955-7.
167. Hierro L. Indicadores de pronóstico y establecimiento de la indicación de trasplante . En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños.* Madrid: Ergon; 2006:91-116.
168. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg.* 2009;208(5): 896-03; discusión 903-5.

169. Bourdeaux C, Brunati A, Janssen M, Magnée C, Otte JB, Sokal E, et al. Liver retransplantation in children. A 21-year single-center experience. *Transpl Int*. 2009;22(4): 416-22.
170. Eckhoff DE, D'Alessandro AM, Knechtle JS, Pirsch JD, Ploeg RJ, Judd RH, et al. 100 Consecutive liver transplants in infants and children: An 8-year experience. *J Pediatr Sur*. 1994;29(8):1135-40.
171. Mesquita MCO, Ferreira AR, Veloso LF, Roquete MLV, Lima AS, Pimenta JR, et al. Pediatric liver transplantation: 10 years of experience at a single center in Brazil. *J Pediatr*. 2008;84(5):395-402.
172. Lin CC, Chuang FR, Wang CC, Chen YS, Chen CL, Liu YF, et al. Early postoperative complications in recipients of living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36(8):2338-41.
173. Jensen WA, Rose RM, Hammer SM, Jenkins RL, Bothe A Jr, Benotti PN, et al. Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1986;42(5):484-90.
174. Thompson AB, Richard KA, Shaw BW, Wood RP, Williams L, Burnett DA, et al. Pulmonary complications and disease severity in adult liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 1998;20(1 Suppl 1):646-9.
175. Fernandez D, El-Azzabi TI, Jain V, Lloyd C, Wassmer E, Peake D, et al. Neurologic problems after pediatric liver transplantation and combined liver and bowel transplantations: a single tertiary centre experience. *Transplantation*. 2010;90(3):319-24.
176. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkalla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR, et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117:659-76.
177. Mark CI, Millis JM, Whittington PF, Alonso EM. Pulmonary complications following liver transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplant*. 2000;4(1):39-44.
178. Stegall MD, Everson G, Schroter G, et al. Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity. *Transplantation*. 1995;60:1057.
179. Sanjay Rao, Ashley L.J.D Cruz, Rajiv Aggarwal, Supraja Chandrashekar, G. Chetan, Gayathri Gopalakrishnan, et al. Pediatric liver transplantation: A

- report from a pediatric surgical unit. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2011;16(1):2-7.
180. Afonso RC, Hidalgo R, Zurstrassen MP, et al. Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplant Proc.* 2008;40(3): 808-10.
181. Ploeg RJ, Dalessandro AM, Knechtle SJ. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation.* 1993;55:807-13.
182. Imanieh MH, Erjaee A, Dehghani SM, Bahador A, Malek-Hosseini SA. Early Postoperative complications of Pediatric Liver Transplantation. *Indian Pediatr.* 2009;46(12):1088-90.
183. Dualibi DF, Ribeiro MA Jr. Biliary Complications Following Deceased and Living Donor Liver Transplantation: A Review. *Transplant Proc.* 2010;42(2):517-20.
184. Thethy S, Thomson B, Pleass H, et al. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant.* 2004;18(6):647-53.
185. Tannuri ACA, Gibelli NEM, Ricardi LRS, Santos MM, Maksoud-Filho ML, Pinho-Apezato MM, et al. Living related donor liver transplantation in children. *Transplant Proc.* 2011;43:161-64.
186. Yang SC, Chen CL, Wang CH, Huang CJ, Cheng KW, Wu SC, et al. Intraoperative blood and fluid administration differences in primary liver transplantation versus liver retransplantation. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica.* 2011;49(2):50-53.
187. Plevak, D.J, Southorn PA, Narr BJ, Peters SG. Intensive care unit experience in the Mayo liver transplant program: the first 100 cases. *Mayo Clin. Proc.* 1989;64(4):433-45.
188. Nuño J, Cuevas-Mons V, Vicente E, Turrión V, Pereira F, Mora NP et al. Renal failure after liver transplantation: analysis of risk factors in 139 liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 1995;27(4):2319-20.
189. Cronin DC, Alonso EM, Piper JB, Newell KA, Bruece DS, Woodle ES, et al. Biliary complications in living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 1997;29(1):419-20.

190. Hasegawa S, Mori K, Inomata Y, Murakawa M, Yamaoka Y, Tanaka K. Factors associated with postoperative respiratory complications in pediatric liver transplantation from living-related donors. *Transplantation*. 1996;62(7):943-7.
191. Hayashi M, Cao S, Concepcion W, Monge H, Ojogho O, et al. Current status of living-related liver transplantation. *Pediatr Transpl*. 1998;2(1): 16-25.
192. Reding R, de Goyet Jde V, Delbeke I, Sokal E, Jamart J, Janssen M, et al. Pediatric liver transplantation with cadaveric or living related donors: comparative results in 90 elective recipients of primary grafts. *J Pediatr*. 1999;134(3):280-6.
193. B. Eid F, Villard D, Stamm V, Mamoux R, Bouvier I, Canterino O, et al. Review of living related versus cadaveric donors in pediatric liver transplantation: The Lyon experience. *Transplant Proc*. 2000;32(2):453.
194. Beckker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant*. 2009;9(4):746-57.
195. De la Vega, A. Infecciones bacterianas. En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños*. Madrid: Ergon; 2006:431-39.
196. Azoulay DC, Astarcioglu I, Bismuth H, Castaing D, Majno P, Adam R, et al. Split-liver transplantation. The Paul Brousse policy. *Ann Surg*. 1996; 224(6):737-46; discusión 746-8.
197. Stratta RJ, Wood P, Langnas AN, Hollins RR, Bruder KJ, Donovan JP, et al. Diagnosis and treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Surgery*. 1998;106(4):675-83; discusión 683-4.
198. Camarena MC. Hipertensión portal. En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños*. Madrid: Ergon; 2006:1-14.
199. Jara P, Galindo P, Espinoza M. Rechazo. En: Jara Paloma, ed. *Trasplante hepático en niños*. Madrid: Ergon; 2006:319-28.
200. Andrews W, Sommerauer J, Roden J, Andersen J, Conlin C, Moore P. 10 years of pediatric liver transplantation. *J Pediatric Surg*. 1996;31(5):619-24.





ANEXOS





## Datos Generales

FECHA NACIMIENTO:    /    /  PESO:    . KG  TALLA:    CM  SEXO: <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> M	PROCEDENCIA: <input type="checkbox"/> DOMICILIO <input type="checkbox"/> OTRO HOSP. <input type="checkbox"/> PLANTA  FECHA INGRESO HULP:    /    /  FECHA INGRESO UCI:    /    /  FECHA TRANSPLANTE:    /    /  FECHA ALTA UCI:    /    /	1º TRANSPLANTE <input type="checkbox"/>  1º RETRANSPLANTE <input type="checkbox"/>  Nº RETRANSPLANTE:
ENFERMEDAD BASE  <input type="checkbox"/> AVBE  <input type="checkbox"/> COLESTASIS INTRAHEPÁTICA  <input type="checkbox"/> H. NEONATAL  <input type="checkbox"/> H. FULMINANTE  <input type="checkbox"/> H. AUTOINMUNE  <input type="checkbox"/> E. METABÓLICAS  <input type="checkbox"/> E. TUMORAL  <input type="checkbox"/> OTRAS: .....	INDICACIÓN TX  <input type="checkbox"/> FH FULMINANTE <input type="checkbox"/> DEF. ENZIMÁTICO (PREV)  <input type="checkbox"/> FH CRÓNICO <input type="checkbox"/> TUMOR NO RESECABLE  <input type="checkbox"/> COLESTASIS <input type="checkbox"/> HIPERTENSIÓN PORTAL  <input type="checkbox"/> OTROS: .....  CAUSA RTX:  <input type="checkbox"/> FALLO PRIMARIO <input type="checkbox"/> TROMB. ARTERIAL  <input type="checkbox"/> RECHAZO <input type="checkbox"/> TROMB. VENOSA  <input type="checkbox"/> OTROS: .....	INTERVENCIONES  PREVIAS  <input type="checkbox"/> KASAY  <input type="checkbox"/> DERIVACIÓN PORTAL  <input type="checkbox"/> HEPATECTOMÍA  <input type="checkbox"/> OTRAS: ..... ..... .....

## Donante

<input type="checkbox"/> DONANTE CADAVER  <input type="checkbox"/> GRUPO SANGUÍNEO COMPATIBLE  SEROLOGÍA: CMV <input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (-)  EPST-BARR <input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (-)	COMPLICACIONES DONANTE  <input type="checkbox"/> CATECOLAMINAS <input type="checkbox"/> D. INSÍPIDA  GOT: ..... NATREMIA: .....  GPT: ..... CREAT: .....  TºPROTR: .....	CAUSA DE MUERTE  <input type="checkbox"/> ASPIRACIÓN <input type="checkbox"/> TCE  <input type="checkbox"/> POLITRAUM <input type="checkbox"/> ACVA  <input type="checkbox"/> INMERSIÓN  <input type="checkbox"/> OTROS: .....
--	--	--

## Receptor

Tº ISQUEMIA INJERTO: ..... MIN  Tº FASE ANHEPÁTICA: ..... MIN  Tº QUIRÚRGICO: ..... MIN  TIPO INJERTO: <input type="checkbox"/> TOTAL  <input type="checkbox"/> SEGMENTARIO	Y DE ROUX: <input type="checkbox"/> PREVIA <input type="checkbox"/> NUEVA  ANASTOMOSIS TT: <input type="checkbox"/> ARTERIA HEPÁTICA  <input type="checkbox"/> VENA PORTA  <input type="checkbox"/> VENA CAVA  P BACK <input type="checkbox"/>	VOLUMEN INFUNDIDO  CH: ..... U  PLASMA: ..... U  PLAQUETAS: ..... U  CRISTALOID.: ..... ML
---	---	--

<input type="checkbox"/> REDUCIDO	SEROLOGÍA: CMV <input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (-)
CIERRE ABDOMEN: <input type="checkbox"/> GORETEX	EPSTEIN-BARR <input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (-)

### Tratamiento Inmunosupresor

<input type="checkbox"/> FK	<input type="checkbox"/> CyA	<input type="checkbox"/> SIMULECT	<input type="checkbox"/> IMUREL	<input type="checkbox"/> CORTICOIDES
<input type="checkbox"/> OTROS .....				

### Complicaciones no Infecciosas

<p>DEL INJERTO: <input type="checkbox"/> FALLO PRIMARIO</p> <p><b>BILIARES:</b> <input type="checkbox"/> FÍSTULA BILIAR <input type="checkbox"/> PERITONITIS BILIAR <input type="checkbox"/> ESTENOSIS BILIAR</p> <p><b>VASCULARES:</b> <input type="checkbox"/> TROMB ART. HEP. <input type="checkbox"/> TROMB PORTAL <input type="checkbox"/> TROMB VSH</p> <p>INMUNOLÓGICAS: <input type="checkbox"/> RECHAZO: FECHA: / /</p> <p>QUIRÚRGICAS: Nº REINTERVENCIONES: .....</p> <p><b>CAUSA REINTERVENCIÓN:</b></p> <p><input type="checkbox"/> SANGRADO INJERTO <input type="checkbox"/> PERFORACIÓN INTESTINAL</p> <p><input type="checkbox"/> SANGRADO HERIDA <input type="checkbox"/> PATOLOGÍA VÍA BILIAR</p> <p><input type="checkbox"/> DRENAJ. ABSCESOS <input type="checkbox"/> PLICATURA</p> <p><input type="checkbox"/> EVENTRACIÓN <input type="checkbox"/> OTROS: .....</p> <p>HEMODINÁMICAS:</p> <p><input type="checkbox"/> ARRITMIAS <input type="checkbox"/> I.CARDÍACA</p> <p><b>REQUIERE INOTRÓPICOS:</b></p> <p><input type="checkbox"/> ADRENALINA <input type="checkbox"/> DOBUTAMINA</p> <p><input type="checkbox"/> MIRLINONA <input type="checkbox"/> DOPA&gt;5 µG</p> <p>NEUROLÓGICAS:</p> <p><input type="checkbox"/> CONVULSIONES <input type="checkbox"/> EC</p> <p><input type="checkbox"/> HRRAGIA CEREBRAL <input type="checkbox"/> COMA</p> <p><input type="checkbox"/> OTROS: .....</p>	<p><b>RESPIRATORIAS:</b></p> <p><input type="checkbox"/> P.DIAFRAGMÁTICA <input type="checkbox"/> HEMOTÓRAX</p> <p><input type="checkbox"/> DERRAME <input type="checkbox"/> ATELECTASIA</p> <p><input type="checkbox"/> EAP <input type="checkbox"/> BRONCOESPASMO</p> <p><input type="checkbox"/> SDRA <input type="checkbox"/> NEUMOTÓRAX</p> <p><input type="checkbox"/> HEMORRAGIA PULMONAR</p> <p><b>DIGESTIVAS:</b></p> <p><input type="checkbox"/> HRRAGIA DIGESTIVA <input type="checkbox"/> PERFORAC. INTESTINAL</p> <p><input type="checkbox"/> OTROS: .....</p> <p><b>RENALES:</b></p> <p><input type="checkbox"/> INSUFICIENCIA RENAL <input type="checkbox"/> HIPERTENSIÓN</p> <p><input type="checkbox"/> HEMOFILTRACIÓN <input type="checkbox"/> OTROS: .....</p> <p><b>METABÓLICAS:</b></p> <table border="0"> <tr> <td>HIPO</td> <td>HIPER</td> <td>HIPO</td> <td>HIPER</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> P</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> K</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> GLUC</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> NA</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> pH</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> MG</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> CA</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table> <p><b>HEMATOLÓGICAS:</b></p> <p><input type="checkbox"/> ANEMIA <input type="checkbox"/> INR</p> <p><input type="checkbox"/> NEUTROPENIA <input type="checkbox"/> HIPOPROTROMBINEMIA</p> <p><input type="checkbox"/> PLAQUETOPENIA <input type="checkbox"/> CID</p>	HIPO	HIPER	HIPO	HIPER	<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> GLUC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> pH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> MG	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> CA	<input type="checkbox"/>
HIPO	HIPER	HIPO	HIPER																		
<input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/>																		
<input type="checkbox"/> GLUC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/>																		
<input type="checkbox"/> pH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> MG	<input type="checkbox"/>																		
		<input type="checkbox"/> CA	<input type="checkbox"/>																		

Complicaciones Infecciosas  ANTIOTERAPIA PREVIA >4 DÍAS

<b>Bacteriología ingreso</b>	<input type="checkbox"/> FROTIS NASAL	<input type="checkbox"/> FROTIS FARÍNGEO	<input type="checkbox"/> FROTIS RECTAL

Tipo de I. Nosocomial


Factor Riesgo de I. Nosocomial


Etiología de I.



## Técnicas

<input type="checkbox"/> VM	<input type="checkbox"/> VAFO	<input type="checkbox"/> VM NO INV	<input type="checkbox"/> HD	<input type="checkbox"/> HAVC	<input type="checkbox"/> PLASMAFERESIS	<input type="checkbox"/> MARS	<input type="checkbox"/> NP
<input type="checkbox"/> NEDC	<input type="checkbox"/> OTROS:.....						