

Trasplante hepático en pediatría.

Dres. G. Cervio, G. Bianco, V. Wacholder, L. Rojas, H.A. Questa, S. González, E. Williams, O. Inventarza.

Hospital de Pediatría Dr. J.P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Desde noviembre de 1992 hasta junio de 1994 se realizaron 19 trasplantes hepáticos en el Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, de Buenos Aires, Argentina. Las indicaciones fueron en 6 casos por hepatitis fulminante, en 5 por atresia de vías biliares y en 5 por hepatitis autoinmune. Doce pacientes eran niñas y 7 varones. La edad promedio fue de 8 años y 6 meses y la media del peso de 27 Kg. En todos los casos se efectuaron ablaciones multiorgánicas. En 12 casos realizamos reducciones hepáticas de los cuales 6 fueron del segmento II - III. Se requirió la bomba de by-pass veno-venoso en 7 casos. A un paciente con trombosis de la vena porta se le realizó un injerto arterial proveniente de la aorta infrarrenal. La anastomosis biliar más utilizada fue la hepático yeyunal en 14 oportunidades. Presentaron rechazo 14 pacientes que fueron tratados con corticoides excepto en un caso que necesitó OKT3. La infección por *Candida* fue observada en 4 pacientes, falleciendo 3 por esta causa. Un paciente falleció por infección por *Aspergillus* y otro por falla multiorgánica. De los 6 pacientes operados por hepatitis fulminante el 50% evolucionó bien. La sobrevida de los pacientes operados en forma electiva alcanzó el 84,6%. La sobrevida global fue del 74% si incluimos aquellos operados con urgencia por hepatitis fulminante.

Palabras clave: Trasplante hepático - Atresia de vías biliares - Hepatitis fulminante.

Summary

Nineteen orthotopic liver transplants were performed between 1992-1994 at the Hospital de Pediatría Dr. J.P. Garrahan in Buenos Aires, Argentina. The indications for a liver transplant were: fulminant hepatitis with liver failure in 6 cases, extrahepatic biliary atresia in 5, and autoimmune hepatitis in the remaining 5 cases. Twelve patients were female and 7 were male. The median age was 8 years and 6 months and the average recipient weight was 27 kg. Multiple organ harvesting was performed in every occasion and a reduced graft was implanted in 12 opportunities, using the segment II and III in 6 of them. Venovenous by pass pump was used in seven transplantations. One patient with a portal vein thrombosis required a venous graft between the mesenteric vein and the portal vein of the transplanted liver. An infrarenal aortic vascular graft was used once. Biliary outlet was assembled through porta hepatis-jejunal Roux in Y type of anastomosis, in 14 of our cases. Graft rejection was observed in 14 cases which were treated with steroids while OKT3 was used once. Four patients had a candida sepsis and 3 of them died. One patient died for an *Aspergillus* infection and one for a multiorgan failure. Survival of 50% was assessed among those patients operated on for a fulminant hepatitis. Among those who were electively grafted 84,6% of them survived. Overall survival rate of this series was 74%.

Index words: Liver transplantation - Biliary atresia - Fulminant hepatitis.

Resumo

De novembro de 1992 a junho de 1994, foram realizados 19 transplantes hepáticos no Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, de Buenos Aires, Argentina. As indicações foram em 6 casos de hepatite fulminante, 5 por atresia de vias biliares e 5 por hepatite auto-imune. Doze pacientes eram meninas e 7 meninos. A idade média foi de 8 anos e 6 meses e a média de peso de 27 kg. Em todos os casos foi realizada ablação multiorgânica. Em 12 casos foram realizadas reduções hepáticas das quais 6 foram do segmento II-III. Em 7 casos se utilizou a bomba de "by-pass". Em um paciente com trombose da veia porta foi realizado enxerto arterial proveniente da aorta infrarrenal. A anastomose biliar mais utilizada foi a hepático-jejunal em 14 oportunidades. Houve rejeição em 14 pacientes que foram tratados com corticóides exceto em um caso que necessitou OKT3. A infecção por *Candida* foi observada em 4 pacientes, falecendo 3 por esta causa. Um paciente faleceu por infecção por *Aspergillus* e outro por falha multiorgânica. Dos 6 pacientes operados por hepatite fulminante 5 tiveram boa evolução. A sobrevida dos pacientes operados de forma eletiva atingiu 84,6%. A sobrevida global foi de 74%, incluindo-se aqueles operados de urgência por hepatite fulminante.

Palavras chave: Trasplante hepático - Atresia de vias biliares - Hepatite fulminante.

Introducción

El trasplante hepático (TH) es la última medida terapéutica para un paciente con una enfermedad hepática terminal¹ o en falla fulminante, que no responde al tratamiento médico de sostén². Desde 1963 en que Thomas Starzl realizó el primer TH en un paciente con atresia de vías biliares extrahepáticas (AVBE) en Denver, (Colorado)³ la cirugía del trasplante ha evolucionado para convertirse en una práctica rutinaria en centros de alta complejidad.

En el Hospital Dr. J.P. Garrahan con el antecedente de un exitoso programa de trasplante renal y luego de los buenos resultados obtenidos en una rigurosa etapa de trasplante hepático experimental^{4,5}, se comenzó en el año 1992 con la organización y puesta a punto del programa clínico que se coronó con la realización del primer TH el 25 de Noviembre de ese mismo año⁶. Hasta junio de 1994 se han efectuado 19 implantes hepáticos en un mismo número de pacientes. Los resultados del inicio de este programa son discutidos en este trabajo así como también los distintos aspectos relacionados con la cirugía, tanto del donante como del receptor.

Material y método

Entre noviembre de 1992 y junio de 1994 se efectuaron 19 Trasplantes Hepáticos (TH) en igual número de pacientes. Doce fueron de sexo femenino y 7 masculino. La edad osciló entre los 10 meses y 18 años con una media de 8 años y 6 meses (D.S. = 5 años y 7 meses). El peso varió entre 7 y 80 kg. con una mediana de 27 kg \pm 17,1 kg.

Las causas que determinaron la indicación del trasplante coinciden con las de otros centros: atresia de vías biliares, hepatitis autoinmune, hepatitis fulminante, colangitis esclerosante, síndrome de Alagille, glucogenosis etc. (Tabla 1). Sólo en un caso se utilizó un órgano proveniente de un donante con un grupo sanguíneo incompatible (A/O) debido a una emergencia por hepatitis fulminante, en los 18 restantes se respetó en la selección de donante/receptor la compatibilidad de grupo.

Hepatitis fulminante	6
AVBE	5
Hepatitis autoinmune	5
Síndrome de Alagille	1
Colangitis esclerosante	1
Glucogenosis	1

Donante

Se aceptaron donantes desde recién nacidos hasta 60 años, y la relación de peso entre donante y receptor hasta 8/1. Se excluyeron aquellos con: hipotensión prolongada, medicados con más de 15 μ g/kg/min de dopamina y/o adrenalina, paro cardíaco con reanimación prolongada, sepsis, hepatopatía previa, traumatismo hepático, serología positiva para HIV y HbsAg, antecedentes de drogadicción y alcoholismo, enfermedad maligna (excepto meduloblastoma), hígado de mal aspecto en la laparotomía y/o con más de 30% de macrovacuolas grasas en la biopsia de la cirugía de banco. El mantenimiento del donante se basó en la reposición de líquidos con: plasma, poligelina y sangre, con el propósito de minimizar el uso de dopamina. Se tomaron todas las medidas tendientes a mantener normal la temperatura corporal. La desmopresina fue la droga preferida para el tratamiento de la diabetes insípida, situación frecuente en la muerte cerebral. Para disminuir el tiempo de isquemia fría utilizamos un eficiente sistema de transporte terrestre y aéreo.

Utilizamos la técnica descrita por Starzl⁷ que permite la ablación multiorgánica simultánea: corazón, block cardiopulmonar, pulmón, hígado y riñones; dependiendo de las condiciones hemodinámicas del donante y de acuerdo a las necesidades de los otros equipos, se realiza la ablación clásica o la rápida⁸ (Tabla 2).

	n	%
Riñones y córneas	19	100
Corazón	9	47,3
Corazón - Pulmón	2	10,5
Block cardiopulmonar	1	5

Tabla 2: ablaciones multiorgánicas.

Para su preservación el hígado es lavado y enfriado "in-situ" por la aorta y la vena porta con la solución de la Universidad de Wisconsin (UW) a 4°C, utilizando volúmenes proporcionales al tamaño hepático, drenando el mismo a través de la vena cava suprahepática. Se efectúa la hepatectomía y luego se coloca el hígado en un reservorio, también a 4°C, para ser trasladado a nuestro hospital.

Receptor

La cirugía del receptor consistió en la exéresis del hígado nativo y posterior sutura de las venas cava suprahepática, infrahepática y porta y de la arteria

hepática y anastomosis biliodigestiva del injerto. Las anastomosis vasculares se realizaron con sutura continua de "polypropilene". Para la anastomosis arterial se prefirió la utilización del tronco cefálico del donante con la bifurcación de la arteria hepática común y la gastroduodenal del receptor⁹. Para resolver variedades anatómicas con más de una arteria en el hígado donante, se realizaron anastomosis complejas en la cirugía de banco, o se interpuso un injerto arterial según necesidad¹⁰ (Tabla 3).

Reducciones hepáticas	12
Piggy-back	11
By-pass veno-veno	7
Anastomosis arteriales complejas	4
Injerto aórtico	1
Injerto venoso portal	1

Tabla 3 : técnica quirúrgica del receptor.

Se utilizó un tutor de silastic en las anastomosis hepático yeyunal y un tubo de Kehr en las colédoco-colédoco. Durante la confección de la anastomosis venosa se lavó el hígado con solución de Ringer lactato a temperatura ambiente a través de la vena porta para eliminar el exceso de solución de preservación, con alto contenido en potasio. La bomba de by-pass veno-veno se utilizó en pacientes de más de 20 kg de peso¹¹. Cuando el peso donante/receptor fue similar se colocó el hígado entero y cuando el volumen hepático del donante era más grande que el del receptor se realizó reducción hepática en la cirugía de banco (Fig. 1, 2 y 3) y se implantó con técnica de conservación de la vena cava retro-hepática (piggy-back)¹² (Fig. 4).

Inmunosupresión y profilaxis

Se utilizó triple esquema inmunosupresor con Ciclosporina A: 1 mg/kg IV durante la fase anhepática de la cirugía; 2 a 6 mg/kg/día IV por infusión continua para obtener niveles sanguíneos entre 200 a 350 mg/ml de droga monoclonal por TDx (TDx Abbott®) y 17,5 mg/kg por vía oral cuando recupera el tránsito intestinal. Azatioprina: 1 a 2 mg/kg/día a partir del primer día postoperatorio y durante 30 días. Corticoides: Metilprednisolona 2 g IV durante la fase anhepática y dosis decrecientes hasta 20 mg/día. Para la vía oral se indica prednisona a las mismas dosis.

Ante la sospecha de rechazo agudo se realizó biopsia hepática. Confirmado el mismo se utilizó Metilprednisolona a 1 g/día IV durante 3 días. Cuando el rechazo fue refractario a los esteroides se utilizó OKT3: 5 mg/kg/día durante 14 días.

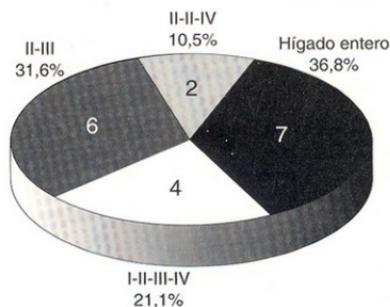


Fig. 1 : las reducciones hepáticas fueron utilizadas en 12 pacientes y el hígado entero en 7.

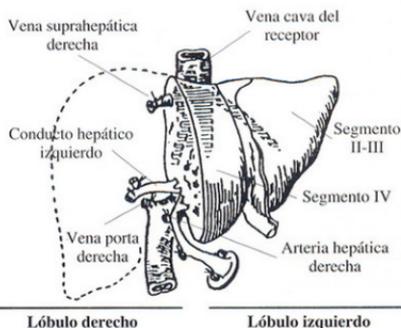


Fig. 2 : técnica de reducción hepática (segmento II-III-IV).

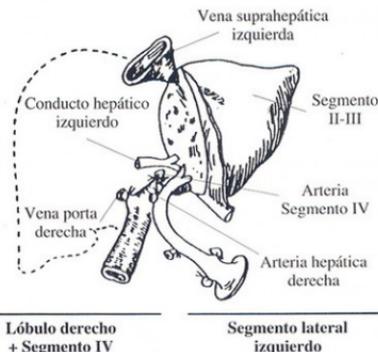


Fig. 3 : técnica de hiperreducción hepática (Segmento II-III).

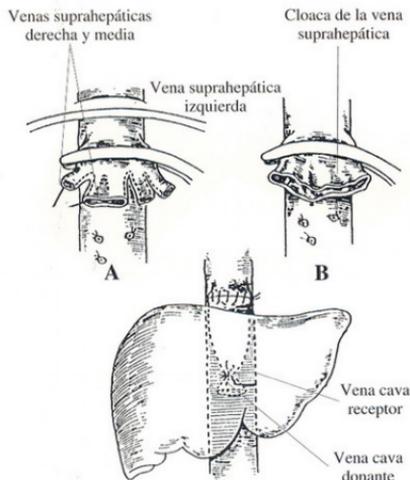


Fig. 4: técnica de piggy-back.

Como esquema antibiótico se utilizó Cefotaxime 100 mg/kg/día y Ampicilina 100 mg/kg/día IV durante 5 días. Cuando el donante y/o el receptor presentaron citomegalovirus (CMV) se indicó Ganciclovir 10 mg/kg/día durante 14 días, si ambos eran negativos se utilizó Aciclovir 750 mg/m²/día.

Los datos estadísticos se expresan por la media y su desvío standard.

Resultados

En todos los casos se realizaron ablaciones multiorgánicas. La técnica clásica de Starzl⁷ fue utilizada en 11 pacientes y en los otros 8 se usó la técnica rápida⁸ debido a la inestabilidad del donante. El tiempo de isquemia fría varió de 6 hs. 14 min. a 14 hs. con una media de 10 hs. 4 min. \pm 1 hora 48 min.

El tiempo de cirugía del receptor osciló entre 9 hs. 26 min. y 19 hs. 4 min. En 7 casos (37%) se implantó el hígado entero. Se efectuaron 12 reducciones hepáticas (63%) distribuidas de la siguiente forma: 6 con segmentos II - III; 4 I - II - III - IV y 2 con segmentos II - III - IV (Fig. 1). En 7 pacientes (37%) se utilizó la bomba de by-pass veno-venosa.

La variedad anatómica habitual (arteria hepática común naciendo del tronco celíaco) la observamos en 14 ocasiones, y otras variantes en 5 (3 triple arteria, 1 arteria hepática accesoria derecha proveniente de la mesentérica superior y 1 hepática común naciendo de la mesentérica superior). En 4 de estos pacientes se debieron utilizar anastomosis arteriales complejas. Efectuamos en

Enfermedad de base	Causa de muerte	Días postrasplante	Comentarios
AVB	Sepsis	7	Cándida
AVB	Sepsis	28	Aspergillus
FHF	Sepsis	11	Cándida
FHF	Sepsis	11	Cándida
FHF	SFMO	5	Grupo ABO incompatible

Tabla 4: causas de muerte.

AVB: atresia de vías biliares, FHF: falla hepática fulminante, SFMO: síndrome de falla múltiple de órganos.

un caso un injerto arterial anastomosado a la aorta infra-renal. En un paciente con trombosis de la vena porta se realizó un injerto venoso entre la vena mesentérica superior y la vena porta del hígado implantado (Tabla 3).

La anastomosis biliar más utilizada fue la hepático - yeyunal (14 pacientes). Un caso en el que se utilizó una reducción hepática de tipo II - III, requirió una doble anastomosis por presentar los conductos hepáticos de cada uno de los segmentos, naciendo en forma separada. En los restantes 5 pacientes se efectuó una anastomosis colédoco-colédoco sobre un tubo en T.

Morbimortalidad

La complicación más frecuente fue el rechazo, que se presentó en 14 pacientes (74%): 10 fueron de tipo leve, 2 moderados y 2 severos.

La infección por CMV se observó en 4 casos (21%). Otros 4 pacientes presentaron infección por cándida, 1 por aspergillus (5%) y 1 por estreptococo (5%).

Se realizaron 5 reoperaciones en 4 pacientes: 2 por sangrado, 1 por presentar una fístula biliar en la zona de la anastomosis biliodigestiva, 1 extracción de un tutor de la anastomosis biliodigestiva que no se eliminó espontáneamente. En este mismo paciente se efectuó luego una reanastomosis biliar.

Un paciente presentó una fístula biliar externa post-biopsia y otro presentó luego de una biopsia por punción, un hematoma hepático. Ambos evolucionaron satisfactoriamente.

De los 19 pacientes trasplantados, fallecieron 5 (26%). Tres de los fallecidos fueron trasplantados por hepatitis fulminante y los otros 2 por AVBE.

Las causas de muerte fueron: 3 (15%) sepsis a cándida, 1 sepsis por aspergillus y el restante por una falla multiorgánica en el paciente trasplantado con un grupo ABO incompatible (A/O) (Tabla 4).

La sobrevida en pacientes trasplantados con hepatitis fulminante fue del 50% (3/6). En los pacientes trasplantados en forma electiva la sobrevida fue de 84,6% (11/13), siendo la global del 74%.

Discusión

Desde el uso de la Ciclosporina A (Cya) a partir de 1980, como inmunosupresor en el tratamiento de los trasplantes, se ha observado una franca mejoría en la sobrevida de los pacientes. A partir de ese momento, varios centros en todo el mundo comenzaron a trabajar más activamente en el trasplante de hígado, alcanzando una sobrevida del 70-80%¹³⁻¹⁴.

Una de las principales limitaciones del TH es la escasez de órganos disponibles para los receptores pediátricos. En nuestra serie, de los 19 pacientes trasplantados, debimos recurrir en 12 a técnicas de reducción hepática¹⁵.

El TH presenta habitualmente un postoperatorio prolongado, acompañado en más del 80% por algún tipo de complicación, siendo las más frecuentes: el rechazo, las infecciones, las trombosis vasculares y las lesiones biliares¹⁶.

El rechazo se observa en el 65-85% de los casos¹⁶⁻¹⁷. El diagnóstico se realiza mediante una biopsia hepática que muestra endotelialitis, infiltración linfocitaria en el espacio portal con injuria de los canaliculos hepáticos y daño en el parénquima¹⁸. Para el tratamiento del rechazo se utilizan bolos de corticoides, con resultados exitosos en 25-40% de los casos, especialmente en los de tipo leve y moderado^{16-17,19-20}. El fracaso del tratamiento con corticoides requiere del uso de anticuerpos monoclonales (OKT3) o globulinas antilinfocitarias (MALG). La nueva droga inmunosupresora FK506 es usada como tratamiento de rescate en los rechazos refractarios a drogas convencionales, siendo efectiva en el 70% de los casos²¹.

Las complicaciones infecciosas son frecuentes luego del trasplante hepático. Las mismas alcanzan el 80%, siendo en el 60% de los casos de etiología bacteriana²². Los agentes más comunes son gérmenes gram (-) intestinales, como enterococos y estafilococos.

La infección a hongos alcanza el 35-40%²², presentando en los casos severos 80% de mortalidad²³. En las infecciones por *Aspergillus* la mortalidad es del 100%^{24,25}.

Las infecciones por virus alcanzan el 35-60% de los casos. Las más frecuentes son el CMV, el herpes, y el virus de Epstein-Barr²³. Se utiliza Ganciclovir como profilaxis del CMV.

La trombosis de la arteria hepática (TAH) es una complicación frecuente en los pacientes pediátricos. En un estudio multivariante del grupo de Pittsburgh se encontró que los 3 principales factores que actúan en la TAH son el pequeño tamaño de la arteria hepática en los niños, la necesidad de realizar anastomosis arteriales complejas y las dificultades al realizar la anastomosis²⁶. En nuestra serie no hemos tenido TAH.

La anastomosis biliodigestiva hepático-yeyunal sobre tutor es la más utilizada en pediatría. Aumentan las dificultades técnicas al realizarla en los hígados reducidos debido a que la irrigación arterial del

hepático izquierdo proviene de la arteria hepática derecha. Por esta razón la sección del conducto hepático izquierdo debe realizarse casi dentro del parénquima. Las lesiones biliares se observan en el 15% de los trasplantes hepáticos pediátricos²⁷.

La sobrevida post-trasplante hepático en los pacientes con hepatitis fulminante oscila entre el 50-80%². La gran dificultad del manejo clínico de estos pacientes, convierte a esta patología en un verdadero desafío para el equipo interviniente. En nuestra serie hemos trasplantado 6 pacientes con hepatitis fulminante con 50% de sobrevida.

El trasplante hepático es una terapéutica que requiere de un equipo multidisciplinario y un gran esfuerzo individual e institucional, pero cuyo objetivo final es el completo restablecimiento del paciente, con una adecuada calidad de vida.

Bibliografía

1. Van Thiel DH, Makowka L, Starzl T: Liver transplantation: Where is being and where is going. Gastroenterology Clin of North America 17 N° 1, 1988.
2. Ascher N, Lake J, Emond JC et al: Liver transplantation for fulminant hepatic failure. Arch Surg vol 118, 677-682, 1993.
3. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla K et al: Homotransplantation of the liver in human. Surg Gynecol Obstet 117:659-676, 1963.
4. Bianco G, Inventarza O, Cervio G y col.: Evaluación de dos tipos de by-pass veno-veno en el trasplante hepático experimental en cerdos. Rev Argent Cirurg 63:186-188, 1992.
5. Cervio G, Inventarza O, Rojas L y col.: Trasplante ortotópico de hígado en cerdos. Rev de Cir Infantil 3(1):7-11, 1993.
6. Inventarza O, Bianco G, Cervio G et al: Liver transplant program in Argentina: Development and preliminary results. Transplantation Proceedings 26:1, 1994.
7. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW et al: A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. Surg Gynecol Obstet 158:343-349, 1984.
8. Starzl TE, Miller C, Broznick B et al: An improved technique for multiple organ harvesting. Surg Gynecol Obstet 165:343-348, 1987.
9. Quinones-Baldrich WJ, Memsic L, Ramming K et al: Branch patch for arterialization of hepatic grafts. Surg Gynecol Obstet 162:488-489, 1986.
10. Shaw BW, Iwatsuki S, Starzl TE: Alternative methods of arterialization of the hepatic grafts. Surg Gynecol Obstet 159:490-493, 1984.
11. Shaw BW, Martin DJ, Marquez JM et al: Venous bypass in clinical liver transplantation. Ann Surg 200(4):524-534, 1984.
12. Tzakis A, Todo S, Starzl TE: Piggyback orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. Ann Surg 219:649-652, 1989.
13. Calne RY, Williams R: Liver transplantation. Curr Probl Surg 16:3-44, 1979.
14. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH et al: Evolution of liver transplantation. Hepatology 2:614-636, 1982.
15. Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR et al: Liver

- transplantation with reduced sized donor organ. Transplantation 45:519-523, 1988.
16. Busuttill RW, Seu P, Millis JM et al: Liver transplantation in children. Ann Surg 213:48-57, 1991.
 17. Sokal EM, Veyckemans F, de Ville de Goyet J et al: Liver transplantation in children less than 1 year of age. J Pediatr 117:205-210, 1990.
 18. Snover DC, Freese KD, Sharp HL et al: Liver allograft rejection: An analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection Am J Surg Pathol 11:1-10, 1987.
 19. Ryckman FC, Flake AW, Fisher RA et al: Segmental orthotopic hepatic transplantation as a means to improve patients survival and diminish waiting-list mortality. J Pediatr Surg 26:422-428, 1991.
 20. Ryckman FC, Fisher RA, Pederson SH et al: Liver transplantation in children. Seminars in Pediatric Surgery 1:162-172, 1992.
 21. Starzl TE, Todo S, Fung J et al: FK506 for liver, kidney and pancreas transplantation. Lancet 2:1000-1004, 1989.
 22. Andrews WS, Wanek E, Fyock B et al: Pediatric liver transplantation: A 3 year experience. J Pediatr Surg 24:77-82, 1989.
 23. Kusne S, Dummer JS, Singh N et al: Infections after liver transplantation: An analysis of 101 consecutive cases. Medicine 67:132-143, 1988.
 24. Koneru B, Tzakis A, Bowman J et al: Postoperative surgical complications. Gastroenterology Clinics of North America Vol 17(1):71-91, 1988.
 25. Kusne S, Torres-Cisneros J, Mañez R et al: Factors associated with invasive lung Aspergillosis and the significance of positive aspergillus culture after liver transplantation. JID 166:1379-1383, 1992.
 26. Mazzaferro V, Esquivel CO, Makowka L et al: Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation. A medical or surgical event? Transplantation 47:971-977, 1989.
 27. Hollins RR, Wood RP, Shaw BW: Biliary tract reconstruction in orthotopic liver transplantation. Transplantation Proceeding XX, 1, Supl 1, 543-545, 1988.
- Trabajo presentado en el 1º congreso de Cirugía Pediátrica del Cono Sur (CIPESUR). Foz de Iguazú, Septiembre de 1994.*

Dr. G. Cervio

Pichincha 1850
Buenos Aires
Argentina