

# Perforación gastrointestinal en niños en el postoperatorio de trasplante hepático

Dres. M. Dip, V. Ayarzábal, G. Bianco, G. Cervio, L. Rojas, F. González, M. Cuarterolo, M. Ciocca, O. Invenzarza •

Servicio de Trasplante Hepático. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan.  
Buenos Aires, Argentina.

## Resumen

*El objetivo del estudio fue determinar la incidencia de perforación gastrointestinal en los pacientes con trasplante hepático, describir la clínica de presentación, identificar factores de riesgo y evaluar la sobrevida de los pacientes con perforación en un estudio retrospectivo realizado en 172 pacientes trasplantados en el hospital Garrahan durante el periodo de 1992 a 1999. Diez pacientes presentaron perforación gastrointestinal (6%). Seis fueron del sexo femenino y cuatro del sexo masculino, la mediana de edad fue 21,7 meses (6,4-157,4) con un rango de peso que osciló entre 5 Kg y 66 Kg (mediana 15,5). La indicación de trasplante hepático fue: 7 con atresia de vías biliares extrahepática, uno con falla hepática fulminante y 2 retransplantes por necrosis hepática. El 80% de los pacientes recibió trasplante con hígado reducido y 9 pacientes (90%) presentaba cirugía previa a la perforación. La perforación intestinal fue identificada a los 13 días de postoperatorio. Los signos clínicos de presentación fueron inespecíficos: 80% tuvo fiebre, 66% dolor abdominal y distensión, 33% sangrado gastrointestinal y 22% leucocitosis. Ningún paciente presentó neumoperitoneo en la radiografía de abdomen. Los sitios de perforación fueron todos en áreas de extensa disección quirúrgica. El 90% de las perforaciones fueron tratadas con cierre primario. La frecuencia de recurrencia de perforar fue de un 60%. Los pacientes con alto riesgo de desarrollar una perforación gastrointestinal fueron pacientes que presentaban cirugía intestinal previa a la perforación ( $p < 0,001$ ) y tenían una mala condición clínica pretrasplante ( $p < 0,01$ ). La sobrevida actuarial a un año postrasplante fue de un 40% en los pacientes con perforación gastrointestinal y de un 72% en los pacientes no perforados ( $p < 0,01$ ). La principal causa de muerte fue la infección sistémica. El diagnóstico de perforación gastrointestinal es dificultoso y es necesario un alto índice de sospecha. Tienen riesgo de desarrollar una perforación aquellos pacientes trasplantados en malas condiciones clínicas y que tienen cirugía abdominal previa. El alto índice de mortalidad asociada a la perforación podría ser disminuido con una exploración quirúrgica temprana.*

**Palabras clave:** *Trasplante hepático - Perforación gastrointestinal.*

## Summary

*The aim of this retrospective study was to determine the incidence, describe the clinical presentation, identify risk factors and evaluate survival of intestinal perforation after hepatic transplantation performed to 172 children at the Garrahan Hospital between 1992 and 1999. Ten children developed bowel perforation (6%). Six were females and four males with a mean age of 21.7 months (6.4 to 157.4 months) and weight range between five and 66 kgs (mean 15.5 kgs). Indications for hepatic transplantation included seven with biliary atresia, one with fulminant hepatic failure and two re-transplants due to hepatic necrosis. 80% of cases had reduced hepatic transplantation and in nine patients (90%) there was previous surgery before perforation. The bowel perforation was identified at 13 days after transplant. Clinical signs were nonspecific and included fever (80%), abdominal pain and distension (66%), gastrointestinal bleeding (33%) and leucocytosis (22%). No child showed pneumoperitoneum in simple abdominal films. Perforation occurred in areas of extensive surgical manipulation. 90% of perforation were managed with simple closure. Recurrence of perforation occurred in 60% of patients. Children with high risk of bowel*

perforation were patients with history of bowel surgery ( $p < 0.001$ ) and a bad clinical pre-transplant condition ( $p < 0.01$ ). Actual one-year survival after transplant was 40% in children with bowel perforation and 70% in children with no perforation ( $p < 0.01$ ). Principal cause of death was systemic sepsis. The diagnosis of bowel perforation after hepatic transplant is difficult to establish needing a high index of suspicion. The risk increases with history of previous bowel surgery and bad pre-transplant condition. The high mortality could be reduced with early abdominal exploration in suspected cases.

**Index words:** Hepatic transplant - Bowel perforation

## Resumo

O objetivo do estudo foi determinar a incidência de perfuração gastrointestinal nos pacientes com transplante hepático, descrever a clínica de apresentação, identificar fatores de risco e avaliar a sobrevida dos pacientes com perfuração em um estudo retrospectivo realizado em 172 pacientes transplantados no Hospital Garrhan durante o período de 1992 a 1999. Dez pacientes apresentaram perfuração gastrointestinal (6%). Seis eram do sexo feminino e quatro do sexo masculino, a média de idade foi 21.7 meses (6,4-157,4) com uma faixa de peso que oscilou entre 5 kg e 66 kg (média 15,5). A indicação de transplante hepático foi: 7 casos de atresia de vias biliares extra hepática, um com insuficiência hepática fulminante e 2 retransplantes por necrose hepática. Oitenta por cento (80%) dos pacientes recebeu transplante com fígado reduzido e 9 pacientes (90%) apresentavam cirurgia prévia à perfuração. A perfuração intestinal foi identificada no 13o. dia de pós operatório. Os sinais clínicos de apresentação foram inespecíficos: 80% teve febre, 66% dor abdominal e distensão, 33% sangramento gastrointestinal e 22% leucocitose. Nenhum paciente apresentou pneumoperitônio ao Rx de abdome. Os sítios de perfuração foram todos em áreas de extensa dissecação cirúrgica. Noventa por cento (90%) das perfurações foram tratadas com fechamento primário. A frequência de recorrência da perfuração foi de 60%. Os pacientes com alto risco de desenvolver uma perfuração gastrointestinal foram pacientes que apresentavam cirurgia intestinal prévia à perfuração ( $p < 0,001$ ) e também uma má condição clínica pré transplante ( $p < 0,001$ ). A sobrevida a um ano de transplante foi de 40% nos pacientes com perfuração gastrointestinal e de 72% nos pacientes não perfurados ( $p < 0,001$ ). A principal causa de morte foi a infecção sistêmica. O diagnóstico de perfuração gastrointestinal é difícil e necessário e um alto índice de suspeita. Têm risco de desenvolver uma perfuração aqueles pacientes transplantados em más condições e que tinham cirurgia abdominal prévia. O alto índice de mortalidade associada a perfuração poderia ser diminuído com uma exploração cirúrgica precoce.

**Palavras chaves:** Transplante hepático - Perfuração gastrointestinal

## Introducción

La perforación gastrointestinal (PGI) en los pacientes con trasplante hepático pediátrico, es una entidad clínico-quirúrgica grave que se presenta con una incidencia de 6 al 14% y se relaciona con una morbimortalidad alta<sup>1</sup>. El uso de corticoides, infección intestinal primaria por CMV y la in-

juria intestinal durante la hepatectomía del receptor han sido implicados en la literatura como factores de riesgo para el desarrollo PGI<sup>2</sup>. El objetivo de este trabajo fue: 1) describir la clínica de presentación, ubicación y tiempo de aparición de la perforación gastrointestinal 2) identificar factores de riesgo y 3) evaluar la sobrevida de los pacientes perforados.

## Material y método

Entre Noviembre de 1992 y septiembre de 1999 se efectuaron, en el Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, 188 Trasplantes Hepáticos en 172 pacientes. La indicación más frecuente de trasplante hepático primario fue la falla hepática fulminante (Fig. 1).

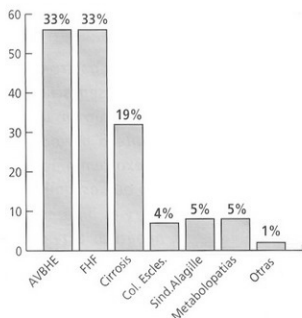


Fig. 1: indicación de trasplante hepático primario (n: 172). FHF: falla hepática fulminante. AVBHE: atresia de vía biliar extrahepática.

La mediana de edad y peso de los pacientes trasplantados fue de 72,7 meses y 21,05 Kg. respectivamente, siendo el 29.% de los pacientes menores de 2 años y el 21% menores de 10kg. Se utilizó hígado entero en 72 pacientes y reducido en 100 pacientes, de estos fueron 7 bipartidos (split) y 17 donantes vivos relacionados. El 34,3 % de los TX primarios se realizaron en situación de emergencia.

Se investigaron los pacientes con perforación gastrointestinal y que requirieron exploración quirúrgica. Las historias clínicas de estos pacientes fueron evaluadas en forma retrospectiva recolectando los siguientes datos: enfermedad de base, peso, edad, presencia de cirugía previa, tipo injerto utilizado, reconstrucción biliar, clínica de presentación, ubicación de la perforación, tiempo de aparición, utilización de bolos de corticoides 72 hs previas a la perforación y presencia de infección por citomegalovirus (CMV).

Se definió perforación múltiple a la identificación intraquirúrgica de más de 2 perforaciones intestinales en zonas de intestino con aspecto normal<sup>3</sup> y perforación recurrente a las perforaciones que se presentaron en dos o más episodios. No fueron conside-

rados como perforaciones intestinales las dehiscencias de anastomosis, ni los procedimientos quirúrgicos menores como las biopsias hepáticas o colangiografías percutáneas como cirugías previas.

**Manejo quirúrgico:** Cuando los pacientes cumplieron los criterios de trasplante fueron ingresados en lista de espera. La política de selección de donante usada consistió en la utilización del primer hígado disponible no descartándose hígados marginales ni con incompatibilidad de grupo sanguíneos.

La técnica utilizada en la hepatectomía, como en el implante, fue realizada según técnica<sup>4</sup>. Se utilizaron hígados enteros, reducidos, donante vivo relacionado y bipartición hepática (split). Solo en receptores de más de 35 Kg. fue utilizado by-pass venovenoso porto-cava. La preservación del injerto fue realizada con solución de Wisconsin a 4 grados centígrados.

**Manejo de inmunosupresión postrasplante:** Se utilizó triple esquema inmunosupresor basado en: Ciclosporina desde el primer día postoperatorio, para obtener niveles sanguíneos entre 250 a 300 ng/ml de droga monoclonal durante el primer mes postoperatorio y luego del año niveles menor a 120 ng/ml. Azatioprina: 1 a 2 mg/kg/día a partir del primer día postoperatorio y durante 30 días. Corticoides: Metilprednisolona 1 g IV durante la fase anhepática y dosis decrecientes hasta 20 mg/día la primer semana. Para continuar por vía oral con prednisona a las mismas dosis.

Ante la sospecha clínica y de laboratorio de rechazo agudo se realizó biopsia hepática. Confirmado el mismo, se utilizó Metilprednisolona IV a 20mg/kg. durante 3 días. Cuando el rechazo fue refractario a los esteroides, se cambió la inmunosupresión a OKT3: 2,5 a 5 mg/kg/día durante 14 días y a partir de 1995 esta droga fue reemplazada por FK 506 a dosis de 0,1 mg/kg/día.

**Profilaxis de infecciones postrasplante:** Como esquema de profilaxis de la infección bacteriana se utilizó Cefotaxime 100 mg/kg/día y Ampicilina 100 mg/kg/día IV durante los 3 primeros días postoperatorio. La profilaxis del CMV dependió de el perfil serológico (receptor /donante). Ganciclovir en pacientes de riesgo (R-/D+) y Acyclovir en los otros casos. Trimetoprima-sulfam se utilizó para la profilaxis del pneumocistis carini.

**Análisis estadístico:** Los datos de tipo cuantitativo fueron resumidos con la mediana y rango. Los datos de tipo cualitativos se expresaron con sus frecuen-

cias y porcentajes, las representaciones gráficas fueron realizadas por medio tortas.

Para inferir que factores de riesgo tiene alta capacidad predictiva de perforación intestinal se utilizó regresión múltiple de Cox y se calculó el coeficiente de probabilidad de las variables significativas. La sobrevida fue calculada por medio de curvas de Kaplan Meier y las curvas de sobrevida comparadas por long rank test.  $P < 0,01$  fueron consideradas estadísticamente significativo.

## Resultados

La PGI ocurrió en 10 pacientes (6%) de los 172 pacientes trasplantados. Seis fueron de sexo masculino y 4 de sexo femenino. La edad en el momento del trasplante osciló entre los 6,4 meses y 157,4 meses con una mediana de 21,7 meses. El peso varió entre 5g y 66 Kg con una mediana de 15,5 Kg. Las indicación del trasplante hepático primario en los 10 pacientes perforados fue por atresia de vías biliares extrahepática en 7 pacientes (5 de ellos tenían portoenteroanastomosis) trasplante por necrosis hepática en 2 pacientes y el restante por falla hepática fulminante.

Previo a la perforación, el 90% de los pacientes tuvo una laparotomía y solo en tres casos tuvieron más de una cirugía.

El status clínico en el momento del trasplante fue de emergencia en 4 pacientes. En todos los pacientes se respetó la compatibilidad sanguínea donante receptor, un paciente recibió hígado entero y el resto hígado reducido.

La PGI fue identificada en promedio a los 13 días postrasplante con un rango de 4 a 22 días. El tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico fue de 1,5 días (0 a 10 días).

En el momento de la perforación todos los pacientes recibían antibióticoterapia sistémica y los injertos tenían función adecuada evidenciado por la disminución de las enzimas hepáticas y normalización del tiempo de coagulación. Solo 3 pacientes recibieron bolos de corticoides como parte del tratamiento de un rechazo y ninguno presentaba infección por virus de CMV.

La clínica de presentación fue inespecífica: el 66% de los pacientes tuvo dolor y/o distensión abdominal, fiebre en el 60% y enterorragia en el 33% de los casos. La aparición de contenido intestinal por

Variante	p	Coef. probabilidad +
Estado clínico pretrasplante	0,01	1,4
Cirugía previa	0,001	4,4

**Tabla 1:** estudio Multivariado (covariables con significado estadístico)

Variables	P
Diagnóstico	0,6
Edad	0,2
Peso	0,2
Tipo de injerto	0,8
By pass porto-cava	0,6
Tacrolimus	0,5
Bolos de esteroides	0,1
Hemofiltro	0,07

**Tabla 2:** estudio Multivariado (Covariables sin significado estadístico)

los drenajes abdominales se observó en 2 pacientes (22%). El recuento leucocitario mayor de 15.000 mm se evidenció en la mitad de los pacientes. En ningún caso la radiografía simple de abdomen evidenció neumoperitoneo.

El sitio de la PGI más frecuente fue el yeyunoíleon (5) en la Y de Roux (2), en el colon transversal (1), en duodeno (1) y el restante en estómago y duodeno.

Las técnicas quirúrgicas empleadas para la reparación de la PGI fue sutura de la perforación en 2 planos en 7 pacientes, sutura monopiano en 2 y resección con anastomosis en el restante.

Cinco pacientes presentaron recurrencia de la PGI, tres un episodio y los dos restantes tres episodios. En ningún paciente se observó perforaciones gastrointestinal múltiples.

El 80% de los pacientes presentaron cultivo positivo del líquido intrabdominal. Los gérmenes más comúnmente hallados fueron organismos Gram negativo intrabdominales. En ningún caso se aisló hongos.

Con el objetivo de determinar que variables fueron altamente independientes y significativamente predictoras de perforación, se estudiaron las siguientes variables: edad, peso, diagnóstico y estado clínico pretras-

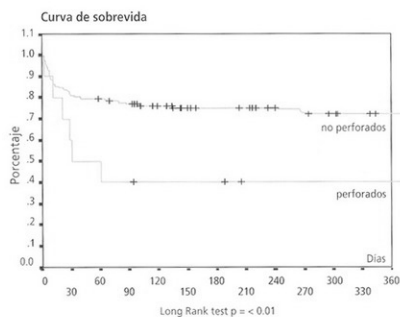


Fig. 2: comparación de curvas de supervivencia

plante, presencia de cirugía previa, tipo de injerto utilizado, uso de by pass porto-cava, uso postoperatorio de bolos de esteroides, Tacrolimus y hemofiltración.

El resultado del análisis encontró que la presencia de cirugía previa a la perforación y el grave estado pretrasplante (situación de emergencia o urgencia) fueron asociadas en forma independiente con la presencia de perforación gastrointestinal (Tabla 1 y 2).

La figura 2 representa la comparación de curvas de supervivencia de los pacientes perforados y no perforados. La supervivencia al año posttrasplante en el grupo con perforación gastrointestinal fue de un 40% y de un 72% en el grupo sin perforación; la diferencia fue estadísticamente significativa.

De los pacientes perforados 6 murieron, 5 por sepsis uno por síndrome de distress respiratorio del adulto.

## Discusión

Las complicaciones quirúrgicas durante el postoperatorio de los pacientes con trasplante hepático son frecuentes y pueden ser atribuidas a las malas condiciones clínicas preoperatorias de los pacientes, a la magnitud del procedimiento quirúrgico y a la supresión del sistema inmunológico causado por el uso de drogas inmunosupresoras<sup>5,6</sup>.

La PGI en pacientes con trasplante hepático es una entidad clínico-quirúrgica de evolución mortal si no es detectada y tratada en forma precoz. Se presentó con una incidencia del 6%, similar a la reportada por otros centros<sup>7</sup>.

El 90% de los pacientes perforados presentaron por lo menos una cirugía previa a la perforación y todas ocurrieron en zonas de extensa disección quirúrgica previa. Determinar la etiología de esta entidad es difícil y probablemente sea de origen multifactorial, sin embargo basados en nuestro estudio, la injuria intestinal causada por el uso de electrobisturí con el objetivo de movilizar las adherencias intestinales en la cirugía anterior y el control del sangrado es el principal factor de riesgo<sup>8,9</sup>. Debido a que el tiempo medio de presentación de la PGI fue de 13 días, la injuria intestinal no fue producto de una perforación total de la pared, no detectada en el acto quirúrgico. Probablemente se debieron a una desvascularización secundaria por la disección de las adherencias intestinales. Otros potenciales factores de riesgo reportados en la literatura como causantes de perforación gastrointestinal (bolos de esteroides, uso de by pass venoso e infección por CMV) no fueron estadísticamente significativos en nuestro estudio<sup>10,11</sup>.

La dificultad en el rápido diagnóstico y tratamiento de la PGI representado por la media de tiempo de 1,5 días, se debió en nuestra opinión a que los síntomas clásicos de abdomen agudo perforativo fueron inespecíficos, sobre todo en pacientes menores de 2 años, donde esta clínica oligosintomática se vio agravada por la utilización de medicación antibiótica e inmunosupresora. Además la radiografía simple de abdomen en ningún caso detectó neumoperitoneo. Por lo tanto una alta sospecha y un minucioso examen clínico debe ser realizado para arribar a un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Los métodos quirúrgicos de tratamiento de la perforación intestinal son los mismos utilizados para los pacientes no trasplantados y tienen como principio reparar la perforación y lavar la cavidad peritoneal con abundante cantidad de solución fisiológica para remover la contaminación. Nosotros creemos que la reparación primaria es adecuada pero si hay evidencia de desvascularización de la pared intestinal o importante contaminación intestinal la resección y ostmía debería ser indicada<sup>12-13</sup>.

Este estudio evidenció un alto índice (60%) de recurrencia de perforación intestinal el cual no se relaciona al tipo de técnica quirúrgica utilizada ya que en ningún caso la segunda perforación ocurrió en el sitio previamente reparado. Algunos autores aconse-

jan para prevenir este problema la resección del segmento perforado y otros sugieren realizar laparotomías exploratorias en forma frecuentes por medio de la utilización de cierres temporarios de la pared abdominal para prevenir el daño de la misma<sup>3-14-15</sup>.

Los pacientes que deben ser considerados con alto riesgo de sufrir perforación intestinal son pacientes trasplantados en malas condiciones clínicas pretrasplante (urgencia ó emergencia) con cirugía intestinal previa en especial pacientes con atresia de vías biliares tratadas con cirugía biliar digestiva. Los pacientes de alto riesgo de sufrir perforación intestinal con signos de infección sin un foco aparente deberían ser laparotomizados debido a la alta mortalidad (60%) asociada a la perforación. Esta elevada mortalidad puede haber sido debida en parte al retraso en el diagnóstico (1,5 días) y al mal estado clínico pretrasplante asociado con el uso de inmunosupresión. En base a estos datos nosotros adoptamos una política agresiva de cirugía precoz, teniendo en cuenta, que una laparotomía con hallazgos negativos tiene escasas consecuencias comparado al alto riesgo de muerte por perforación debido al retraso en el diagnóstico y tratamiento.

En conclusión, el diagnóstico de una PGI posttrasplante es dificultoso y una alta sospecha clínica debe ser considerada para realizar un diagnóstico y tratamiento precoz. En este estudio los pacientes con riesgo de desarrollar perforación intestinal fueron los trasplantados en malas condiciones clínicas ó tenían una cirugía previa. La elevada mortalidad asociada con la PGI puede ser reducida por un diagnóstico y un tratamiento precoz.

## Bibliografía

1. Yamanaka J, Lynch SV, Ong TH et al: Posttransplant gastrointestinal perforation in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 29(5): 635-638, 1994.
  2. Beierle EA, Nicolette LA, Billmire DF et al: Gastrointestinal perforation after pediatric orthotopic liver transplantation. *J Pediatr Surg* 33(2): 240-242, 1998.
  3. Marujo WC, Stratta RJ, Langnas AN et al: Syndrome of multiple bowel perforations in liver transplant recipients. *Am J Surg* 162(6): 594-598, 1991.
  4. Cervio GL, Bianco GR, Wacholder V et al: Trasplante hepático en pediatría. *Rev Cir Infantil*; 5 (1): 17-21, 1995.
  5. Starzl TE, Klintmalm G, et al: Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *N Engl J Med*; 305: 266-269, 1990.
  6. Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR et al: Liver transplantation with reduced size donor organs. *Transplantation*; 45(3): 519-523, 1988.
  7. Lopez Santamaria M, Gamez M, Murcia J et al: Pediatric liver transplantation: now the patients are different and the problems are different as well. *Cir Pediatr* 12(2): 75-9, 1999.
  8. Sieders E, Peeters PM, TenVergert EM et al: Analysis of survival and morbidity after pediatric liver transplantation with full-size and technical-variant grafts. *Transplantation* 68(4): 540-545, 1999.
  9. Vilca Melendez H, Vougas V, Muienes P et al: Bowel perforation after paediatric orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*; 11(4): 301-304, 1998.
  10. Shaked A, Vargas J, Csete ME et al: Diagnosis and treatment of bowel perforation following pediatric orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 128(9): 994-948; discussion 998-999, 1993.
  11. Soubrane O, el Meteini M, Devictor D et al: Risk and prognostic factors of gut perforation after orthotopic liver transplantation for biliary atresia. *Liver Transpl Surg* 1(1): 2-9, 1995.
  12. Bilik R, Yellen M, Superina RA: Surgical complications in children after liver transplantation. *J Pediatr Surg* 27(11): 1371-5, 1992.
  13. Wood RP, Rosenlof LK, Shaw BW Jr et al: Complications requiring operative intervention after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 156(6): 513, 1988.
  14. Wittmann DH, Arahamian C, Bergstein JM. Etappenlavage: advanced diffuse peritonitis managed by planned multiple laparotomies utilizing zippers, slide fastener and Velcro® analogue for temporary closure. *World J Surg*; 14: 218, 1990.
  15. Koneru B, Tzakis AG, Bowman J 3d et al: Postoperative surgical complications. *Gastroenterol Clin North Am* 17(1): 71-91, 1988.
- Trabajo presentado en el 34º Congreso Argentino de Cirugía Pediátrica. Buenos Aires, Argentina, Noviembre de 2000

M. Dip

Combate de los Pozos 1881  
Buenos Aires, Argentina