

# Trasplante hepático por falla hepática fulminante en pediatría

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

Servicio de de Trasplante Hepático, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

## Resumen

*El objetivo del estudio fue describir las características clínicas, determinar los factores de riesgo de la mortalidad postrasplante y evaluar la sobrevida de los pacientes trasplantados por falla hepática fulminante (FHF). Entre noviembre de 1992 y mayo de 2000 se realizaron en el Hospital "J.P. Garrahan" 209 trasplantes hepáticos en 192 pacientes, de los cuales 65 (33,8%) fueron por FHF. De los 65 pacientes trasplantados, 37 fueron mujeres y 28 varones. La mediana de edad y peso al momento del trasplante fue de 47 meses (r:12-171) y 16 kg (r:9-68) respectivamente. La hepatitis fue la etiología que ocasionó la FHF: por virus A (VHA) en 38 pacientes (60%), de origen indeterminado en 26 y uno fue una hepatitis autoinmune (HA). No desarrollaron encefalopatía 4 pacientes (6,2%), siendo todos de etiología indeterminada, los 61 restantes (93,8%) presentaron encefalopatía, 10 en forma hiperaguda, 42 en forma aguda y 9 en forma subaguda. En 9 pacientes se utilizaron hígados incompatibles (HI). En relación con la mortalidad de los pacientes trasplantados, la etiología indeterminada de la FHF y el uso de HI en forma independiente fueron los factores de riesgo estadísticamente significativo. La sobrevida actuarial al año fue de 69%. Comparando la etiología indeterminada respecto a VHA + HA fue de 78 vs 54 % ( $p: 0,03$ ) y con respecto a la utilización de hígados compatibles vs incompatible fue 73% vs 44% ( $p: 0,01$ ). Veinte pacientes murieron durante los primeros 6 meses postrasplante. La causa más frecuente fue la sepsis y la falla multiorgánica (FMO). El diagnóstico temprano y la rápida derivación a un centro de trasplante son esenciales para un adecuado manejo. Es fundamental el desarrollo de criterios de indicación de trasplante más precisos basados en la etiología de la FHF. La utilización de HI debería evitarse porque aumenta la mortalidad. La bipartición hepática y el donante vivo relacionado son las mejores opciones disponibles para aumentar el número de donantes. Un adecuado manejo clínico pretrasplante y la detección temprana de las complicaciones postoperatorias mejoran la sobrevida postrasplante.*

**Palabras clave:** Falla hepática fulminante - Trasplante hepático - Hepatitis.

## Summary

*The aim of the study was to evaluate the clinical characteristics, determinant mortality risk factors and survival of hepatic transplantation due to fulminant hepatic failure (FHF). Between November 1992 and May 2000 we accomplished 209 liver transplants in 192 patients at the J.P. Garrahan Children Hospital. Sixty-five cases (33.8%) were due to FHF; 37 females and 28 males. Median age and weight at transplant were 47 months (range 12-171 months) and 16 kg (range 9-68 kg) respectively. Type A viral hepatitis (AVH) was the etiologic factor in the development of FHF in 38 children (60%), undetermined in 26 and one case of autoimmune hepatitis (AH). Before transplantation only four patients (6.2%) did not developed encephalopathy all within the undetermined group, while 61 patients (93.8%) developed encephalopathy; ten superacutely, 42 acutely and nine subacutely. In nine patients we used incompatible livers donors (ILD). Undetermined etiology and use of ILD were found as independent mortality risk factors. Actuarial one-year survival consisted of 69%. Comparing the undetermined etiological group with the AVH + AH patients survival was 78% vs. 54% ( $p = 0.003$ ) and with respect to incompatible liver donors was 73% vs. 44% ( $p = 0.01$ ). Twenty patients died during the first six months post-transplant. The most frequent cause was sepsis and multi organ failure (MOF). Early diagnosis and referral are essential factors for survival. We need to develop indicative criterias*

for transplantation more precise based on the etiology of FHF. The use of IHD should be avoided since it increases mortality. Living relatives and partial resections are the best options available to increase the numbers of donors. Adequate pretransplant management and early detection of postoperative complications improve survival.

**Index words:** Liver transplant - Fulminant hepatic failure

## Resumo

O objetivo do estudo foi descrever as características clínicas, determinar os fatores de risco da mortalidade pós transplante e avaliar a sobrevida dos pacientes transplantados por insuficiência hepática fulminante (FHF). Entre novembro de 1992 e maio de 2000 foram realizados no Hospital J.P. Garrahan 209 transplantes hepáticos em 192 pacientes, dos quais 65 (33,8%) foram F.H.F. Dos 65 pacientes transplantados 37 foram femininos e 28 masculinos. A idade média e o peso no momento do transplante foi de 47 meses (R:12-171) e 16 Kg (R:9-68) respectivamente. A hepatite foi a etiologia que ocasionou a F.H.F. por vírus A (V.H.A.) em 38 pacientes (60%), de origem indeterminada em 26 e um foi uma hepatite autoimune (HÁ). Antecedendo ao transplante somente 4 pacientes (6,2) não desenvolveram encefalopatia sendo todos de etiologia indeterminada, os 61 restantes (93,8%) apresentaram encefalopatia, 10 em forma hiperaguda, 42 foram aguda e 9 foram subaguda. Em 9 pacientes foram utilizados fígados incompatíveis (HI). A etiologia indeterminada da FHF e o uso de HI, de maneira independente foram os fatores de risco estatisticamente significativo relacionado com a mortalidade dos doentes transplantados. A sobrevida atuarial ao ano foi de 69%. Comparando a etiologia indeterminada em relação a VHA + HÁ foi de 78 vs 54% (p:0,03) e em relação à utilização de fígados compatíveis vs incompatível foi 73% vs 44% (p:0,01). Vinte pacientes morreram nos primeiros 6 meses pós transplante. A causa mais frequente foi a sepsis e a falência de múltiplos órgãos (FMO). O diagnóstico precoce e o rápido encaminhamento a um centro de transplante são essenciais para um adequado manuseio. É fundamental o desenvolvimento de critérios de indicação de transplantes mais precisos baseados na etiologia da FHF. A utilização de HI deveria ser evitada porque aumenta a mortalidade. A divisão hepática e o doador vivo parente são as melhores opções disponíveis para aumentar o número de doadores. Um adequado manuseio clínico pré-transplante e o controle precoce das complicações pós-operatórias melhoram a sobrevida pós transplante.

**Palavras chave:** Transplante hepático - Insuficiência hepática fulminante.

## Introducción

La falla hepática fulminante (FHF) en edad pediátrica, es un síndrome clínico, que afecta a individuos sin enfermedad hepática previa, que produce un grave y repentino deterioro de la función hepática por necrosis masiva o submasiva del hígado<sup>1,2</sup>. La mortalidad reportada previo al advenimiento del trasplante hepático era de un 80 a 85%, siendo la principal causa de muerte el edema cerebral<sup>3</sup>.

La utilización del trasplante hepático como alternativa terapéutica en pacientes con FHF que no responden al tratamiento médico de sostén es uno de los avances más importantes alcanzado en el manejo de esta enfermedad, con una sobrevida al año que varía de un 55 a 77% según las series<sup>4,7</sup>. Los objetivos de este trabajo son: a) describir las características clínicas de la FHF, b) determinar los factores de riesgo

de muerte y c) evaluar la sobrevida de los pacientes trasplantados por FHF.

## Material y método

Entre noviembre de 1992 y mayo del 2000, fueron realizados 209 trasplantes hepáticos en 192 pacientes, de los cuales 65 (33,8%) fueron por FHF. Se definió a la falla hepática fulminante al síndrome clínico producido por una severa disfunción hepática que se caracteriza por una disminución de la síntesis de los factores de coagulación, con o sin encefalopatía y que ocurre en pacientes sin enfermedad hepática previa<sup>1</sup>. La encefalopatía fue clasificada en cuatro grados: G1: inversión del ritmo de sueño, agitación y temblores G2: letargia, desorientación temporos espacial, amnesia, hiporreflexia y asterixis, G3: somnolencia, marcada confusión, hiperreflexia y signo de Babinski +, G4: coma sin reacción vocal a estímulo, solo

### FHF de Etiología Noacetaminofeno

#### Criterio mayor

RIN\* > 6,5 (independiente del grado de encefalopatía)

#### Criterios menores

Tres de las siguientes variables (independiente del grado de encefalopatía)

Edad < 10 o > 40 años

Etiología: hepatitis indeterminada; hepatitis por halotano; idiosincrasia a drogas.

Aparición de encefalopatía luego de 1 semana del comienzo de la ictericia.

RIN\* > 3,5

Bilirrubina sérica > 17,5 mg/L.

\*Razón Internacional Normalizada

**Tabla 1: criterios del King College Hospital, para selección de pacientes con FHF para Trasplante Hepático (1 criterio mayor o 3 menores fueron necesarios para la inclusión en lista de espera).**

reacción al dolor<sup>9</sup>. De acuerdo con el intervalo de comienzo de la ictericia y la aparición de encefalopatía, esta fue dividida en: Hiperaguda menos de 7 días, Aguda entre 8 y 28 días y Subaguda entre 5 y 26 semanas<sup>10</sup>.

Para determinar la etiología se realizaron estudios serológicos (Hepatitis A, B y C. HIV. Toxoplasmosis, Chagas, EBV, CMV, Varicela, herpes, VDRL), anticuerpos (ASMA, Actina, LKM) y en los pacientes mayores de 3 años se efectuó dosaje de ceruloplasmina, cupremia y cupruria. El criterio utilizado para ingreso a lista de trasplante fue el propuesto por el King College Hospital (tabla 1)<sup>8</sup>.

La sepsis activa no controlada y la presencia de signos de muerte cerebral fueron contraindicación absolutas para la realización del trasplante.

Se definieron como complicaciones quirúrgicas mayores postrasplante la presencia de trombosis arterial, fístula biliar y la perforación gastrointestinal.

**Manejo Clínico:** Al ingreso al hospital todos los pacientes recibieron tratamiento médico de sostén, consistió en restricción del aporte hidrosalino y proteico por vía oral. Solo en los casos de intolerancia o depresión del sensorio, se utilizó la vía parenteral. La hipoglucemia fue prevenida por medio de un flujo continuo de glucosa a 4 a 6 mg/kg/min. Se utilizó sucralfato y ranitidina para evitar la hemorragia diges-

tiva. Se realizó decontaminación intestinal con neomicina, nistatina y lactulón por vía oral o sonda nasogástrica. Los pacientes con signos clínicos o sospecha de infección fueron cultivados y tratados empíricamente con antibióticos por vía endovenosa hasta obtener los resultados de los cultivos. Los pacientes con encefalopatía grado 3 o 4 fueron colocados en asistencia respiratoria mecánica y se les realizó una Tomografía axial computada (TAC) de cerebro. La hipertensión endocraneana fue tratada con manitol. Los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal o sobrecarga líquida fueron hemofiltrados o hemodializados. La corrección de la coagulopatía con plasma fresco solo fue realizada ante la presencia de sangrado clínico evidente. La plaquetopenia fue tratada si el recuento era inferior a 30.000 mm.

**Manejo Quirúrgico:** Si los pacientes cumplen los criterios de trasplante, ingresan en lista de espera. La política de selección de donante consistió en la utilización del primer hígado disponible no descartándose hígados marginales ni con incompatibilidad de grupo sanguíneo.

La técnica para la ablación y el implante fue realizada según técnica reportada<sup>11</sup>. Se utilizaron técnicas de reducción hepática, bipartición (split) y donante vivo relacionado<sup>12-14</sup>. 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 anticuerpos monoclonales (OKT3) y a partir de 1995 esta droga fue reemplazada por Tacrolimus (FK 506).

**Profilaxis de infecciones postrasplante:** Como esquema de profilaxis antimicrobiana se utilizó Cefotaxime 100 mg/kg/día y Ampicilina 100 mg/kg/día IV durante los 3 primeros días del postoperatorio. La profilaxis del CMV se realizó con Ganciclovir o Aciclovir dependiendo del perfil serológico del paciente. La trimetoprima-sulfa se utilizó para la profilaxis del pneumocistis carinii.

**Análisis estadístico:** Los datos de tipo cuantitativo cuando presentaron distribución asimétrica fueron resumidos con la mediana y su rango, cuando fue simétrica se utilizó el promedio y su desvío estándar. Los datos de tipo cualitativo se expresaron con sus frecuencias y porcentajes, representándose en forma gráfica por tortas.

La comparación entre grupos de datos cuantitativos fue realizada usando la prueba de Man Whitney y la comparación de proporciones fue realizada por medio de la prueba de Mantel - Haenzel. Cuando el número esperado fue menor de 5 se utilizó test de Fisher.

Se realizó regresión múltiple de Cox para determinar que variable se asoció en forma independiente y significativa con la mortalidad de los pacientes. Sólo fueron ingresadas las variables que en estudio univariado tuvieron una  $p < 0,5$ . El análisis de sobrevida fue realizado con curvas de Kaplan Meier y la comparación de curvas de sobrevida se realizó por medio de long rank test. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## Resultados

Durante el período de estudio, 91 pacientes fueron incluidos en lista de espera, de esta población 65 (71%) fueron trasplantados, 21(24%) murieron en lista de espera y 5 (5 %) se recuperaron espontáneamente.

**Características clínicas:** De los 65 pacientes trasplantados, 37 fueron mujeres y 28 varones. La mediana de edad y peso al momento del trasplante fue de 47 meses (r: 12-171) y 16 Kg. (r: 9-68) respectivamente. La etiología que ocasionó la falla hepática fulminante fue Hepatitis por virus A (HVA) en 38 (60%) pacientes, indeterminada en 26 y un caso fue una hepatitis autoinmune (HA). Previo al trasplante sólo 4 (6,2%) pacientes no desarrollaron encefalopatía siendo todos de etiología indeterminada. Los restantes 61 (93,8%) pacientes presentaron encefalopatía, 10

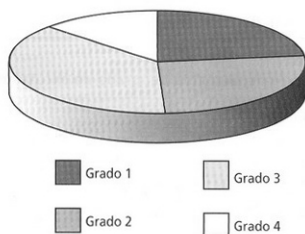


Fig. 1: Encefalopatía pretrasplante. Grado de encefalopatía pretrasplante. n=61 pacientes.

en forma hiperaguda, 42 (64,6%) en forma aguda y 9 en forma subaguda. El grado de encefalopatía se representa en la figura 1.

La tabla 2 muestra la concentración de bilirrubina total, Razón Internacional Normalizada (RIN), concentración de protombina y factor V. La mediana de tiempo en lista de espera fue de 3 días (r: 0-22).

El tipo de injerto utilizado fue hígado reducido en 49 pacientes (75,4%) (33 segmentos II-III, 12 lóbulo izquierdo y 2 lóbulo derecho) e hígado entero en 16 pacientes. De los hígados reducidos 3 injertos (segmentos II-III) fueron obtenidos por la técnica de bipartición hepática (split) y 2 por donantes vivos relacionados (segmento II-III). En 9 (13,8%) pacientes se utilizaron hígados incompatibles.

	Promedio	Desvío standard
Bilirrubina total (mg/dl)	25.2	7.66
RIN *	6.6	2.562
Concetración de protrombina (%)	12.7	7.90
FACTOR V (%)	16.8	7.26

\*Razon internacional Normalizada

Tabla 2: Datos de laboratorio pretrasplante

**Estudio de riesgo de muerte de los pacientes trasplantados:** Los datos de tipo cuantitativo y cualitativos separados según la evolución final de los pacientes (vivos o muertos) se representan en la tabla 3 y 4.

De las 11 covariables ingresadas en el estudio sólo la etiología de la FHF, la incompatibilidad ABO fueron independiente y estadísticamente significativas relacionadas con la mortalidad de los pacientes (Tabla 5). No se encontró relación con el resto de las variables estudiadas (Tabla 6).

Variables	muerto	vivo	p
Bilirrubina	27,1 (7,2)	24,2 (7,8)	0,1
RIN*	6,3 (2,5)	6,7 (2,5)	0,5
Factor v	16,5 (7,3)	16,9 (7,2)	0,8
Concentracion de protrombina	14,3 (10,01)	11,9 (6,5)	0,5
Edad	59,3 (43,1)	63,9 (39,6)	0,4
Peso	17,5 (8,3)	21 (11)	0,1
Tiempo de espera	4,7 (5,2)	3,9 (3,2)	0,5
Isquemia fria	9,5 (1,5)	8,7 (2,4)	0,1

\*razon internacional normalizada

Tabla 3: estudio univariado (datos de tipo cuantitativos)

variable	Muerto	Vivo	P	Riesgo relativo	
sexo	m	10	27	0,1	0,6 (0,1-1,5)
	v	12	16		
Etiologia indeterminada	si	12	13	0,05	1,9 (0,9-3,7)
	no	10	30		
Encefalopatia G4	si	4	4	0,4	1,5 (0,7-3,5)
	no	19	39		
HHF de tipo subaguda	si	3	6	0,6	1,2 (0,4-3,6)
	no	19	37		
Hígado Incompatible	si	6	3	0,05	2,3 (1,2-4,3)
	no	16	40		
Hígado reducido	si	19	30	0,1	2 (0,7-6)
	no	3	13		
ARM pretrasplante	si	9	19	0,06	0,9 (0,4-1,8)
	no	13	24		
Complicaciones quirúrgicas mayores	si	6	9	0,3	1,2 (0,6-2,6)
	no	16	34		

Tabla 4: estudio univariado (Datos de tipo Cualitativo)

Variable	Coef B (+-DS)	p	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95%)
Incompatibilidad ABO	1,06 (0,4)	0,2	2,9	(1,1-7,5)
Etiologia Indeterminada	0,90 (0,4)	0,4	2,4	(1,0-5,9)

Tabla 5: Estudio Multivariado (Covariables con significado estadístico)

**Estudio de Sobrevida:** Entre los 65 pacientes trasplantados 22 murieron (33,8%) y 43 (66,2%) están vivos con una media de seguimiento de 1,7 años, con

Variable	P	NS
Encefalopatia Grado 4	0,06	NS
Tiempo de isquemia fria	0,08	NS
Sexo	0,1	NS
Bilirrubina total	0,2	NS
Higado reducido	0,2	NS
Edad	0,4	NS
Complicaciones Mayor	0,4	NS
Peso	0,5	NS
ARM pretrasplante	0,8	NS

Tabla 6: Estudio Multivariado (Covariables sin significado estadístico)

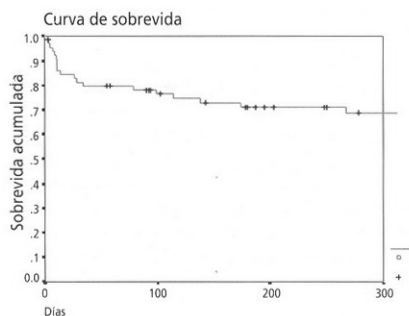


Gráfico 2: Curva de sobrevida actuarial de los pacientes.

un mínimo de 3 días y un máximo de 6,3 años. La sobrevida actuarial de los pacientes al año fue de 69% (Gráfico 2). De acuerdo con la etiología (VHA + HA vs indeterminada) fue de 78 vs 54 % ( $p < 0,03$ ) y con respecto del tipo de hígados (compatibles vs incompatibles) fue 73% vs 44% ( $p < 0,01$ ) (Gráfico 3 y 4)

El 90% (20/22) murieron durante los primeros 6 meses postrasplante (tabla 7) y 2 pacientes murieron después del año, uno por sepsis y el otro por una falla multiorgánica.

El 23% de los pacientes (15/65) presentaron complicaciones mayores: 8 fistulas biliares, 5 trombosis arteriales y 2 perforaciones gastrointestinales. El 87% (13/15) de los pacientes con complicaciones mayores tenían hígado reducido ( $p:0,3$ ) y en el 20% (3/15) hígados incompatibles ( $p:0,4$ ).

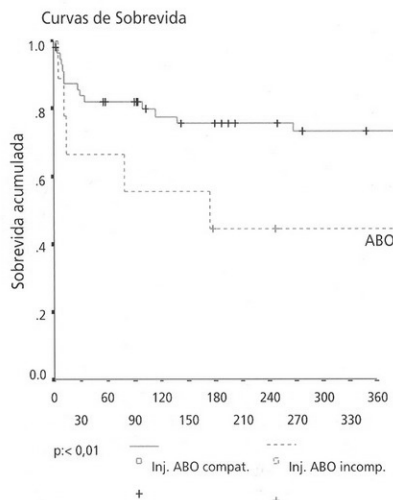


Grafico 3: Comparación de curvas de sobrevida. Compatible vs. incompatible.

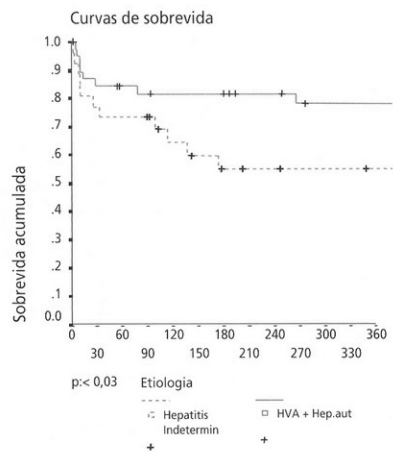


Grafico 4: Comparación de curvas de sobrevida. Etiología Indeterminada vs Hepatitis por virus A + Hepatitis Autoimmune

	n° de pacientes
Sepsis	9 (4 por <i>Candida albicans</i> , 5 bacterianas)
Falla multiorgánica /sepsis	9
Hemorragia cerebral	1
Sind. Hemofagocítico	1

Tabla 7: Causa de muerte durante los primeros 6 meses de postoperatorio.

## Discusión

La incidencia FHF en la edad pediátrica es desconocida, se estima que 2000 casos por año ocurren en los EEUU en todos los grupos etarios<sup>15</sup>, siendo el porcentaje de trasplante hepático por esta afección de un 3 a un 6% en la mayoría de las series pediátricas<sup>16</sup>. Los factores etiológicos reportados en la literatura como causante de FHF están relacionados con la edad y la distribución geográfica<sup>17-19</sup>. La etiología de origen viral o presumiblemente viral representó en nuestro estudio más del 98% de las causas de FHF. La hepatitis por virus A, fue el agente etiológico más frecuente, seguido por la falla hepática de etiología indeterminada, principal causante de FHF en pediatría en los países desarrollados<sup>20</sup>. En la Argentina la hepatitis por virus A constituye el 90% de las hepatitis agudas, no conociéndose la incidencia verdadera de esta enfermedad debido a la falta de notificación y a la presencia de formas clínicas inaparentes u oligo-sintomáticas<sup>21</sup>. Según estudios de seroprevalencia realizados en distintas regiones de nuestro país en pacientes menores de 14 años, el porcentaje de seropositividad de IGG anti HAV varía de un 40 a un 80% y está fuertemente relacionada con el nivel socioeconómico y cultural de la población, estos porcentajes ubican a la Argentina como a otros países en vías desarrollo dentro de los países de moderado a alto nivel endémico<sup>22-23</sup>.

A pesar de que la incidencia de FHF por VHA es baja, 0,1 a 0,4%, de las formas clínicas sintomáticas, la elevada incidencia de hepatitis por virus A sobre todo en menores de 10 años y bajos recursos económicos<sup>24,25</sup>, explicaría en gran parte porqué la FHF por virus A es el agente etiológico más frecuente (60%) de FHF.

A diferencia de la insuficiencia hepática de los pacientes crónicos, la FHF afecta individuos sin enfermedad hepática previa, motivo por el cual la destrucción hepática es potencialmente reversible, siendo el porcentaje global de recuperación espontánea sin trasplante de un 20 a 25 % y varía según el agente etiológico, 57% en la inducida por Acetaminofeno, más del 40% en la HVA, 10% en la indeterminada<sup>26</sup>. Por lo tanto, es esencial poder identificar aquellos pacientes que espontáneamente se recuperaron con tratamiento médico.

Diferentes criterios clínicos han sido propuestos para incluir los pacientes con FHF en lista de espera de trasplante. El estudio multivariado más utilizado en el mundo y en nuestro país es el propuesto por el grupo del King's College, después de un estudio retrospectivo de 588 pacientes tratados médicamente, sus resultados mostraron un valor predictivo positivo para muerte de un 84% para el grupo de acetaminofeno y 98% no acetaminofeno, mientras el valor predictivo negativo fue de 85 y 94% respectivamente, estos resultados fueron convalidados por estudios posteriores en Europa y EEUU<sup>7-28</sup>.

En nuestra experiencia, de los pacientes que ingresaron en lista de espera, 5 de etiología A fueron retirados por recuperarse espontáneamente, esto alerta a una urgente necesidad de mejorar los criterios de selección de pacientes para trasplante, en especial en nuestro medio donde la prevalencia de FHF de etiología HVA es elevada y evitar la necesidad de trasplantar a un paciente cuando existe la posibilidad de curación<sup>29,30</sup>.

A pesar de nuestra agresiva política de utilización de órganos, el escaso número de donantes fue la causa más importante que ocasionó un prolongado tiempo de espera de 3 días, provocando un 23 % de mortalidad en lista de espera y una aplicabilidad del trasplante de un 71%. Con el objetivo de aumentar el número de donantes desde 1995 se comenzó en nuestro hospital con la utilización de bipartición hepática y en 1999 el donante vivo relacionado, procedimiento de escasa morbilidad para el donante con resultados comparables al donante cadavérico<sup>31-33</sup>.

La encefalopatía hepática es una disfunción cerebral que resulta de un desorden metabólico secundario al daño hepático. Clínicamente es variable, una vez instalada puede progresar rápidamente hasta el

coma. A pesar de la existencia de escalas de graduación clínica, la encefalopatía en la edad pediátrica puede aparecer en forma tardía en especial en las formas indeterminadas o ser de difícil valoración en los estados tempranos sobre todo en los pacientes pequeños<sup>34</sup>. Estas razones a nuestro entender son los motivos por los que el 6% de los pacientes no presentaron encefalopatía. A pesar que de que los grados 3-4 de encefalopatía y la presentación subaguda no influyeron en la evolución final de los pacientes, es esencial el diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, cuyo objetivo esté dirigido a disminuir la producción y acumulación de amonio, evitando el desarrollo de complicaciones (hemorragia gastrointestinal, deshidratación, alteraciones del medio interno y la hipoglucemia)<sup>35</sup>.

El edema cerebral es la causa más frecuente de muerte y ocurre en pacientes con encefalopatía grado 4 usualmente después de un período prolongado de tiempo, sin embargo puede presentarse dentro de las 24 hs de comienzo. La monitorización de la presión cerebral intracraneana (PIC) es controversial, sobre todo en la edad pediátrica. Nosotros no la utilizamos, debido a que varios reportes demuestran que su uso no aumentó la sobrevida de los pacientes ni disminuyó el índice de complicaciones neurológicas. Creemos que es de suma importancia evitar el aumento de la presión endocraneana disminuyendo, la estimulación dolorosa, la sobrecarga hídrica y previniendo el desarrollo de insuficiencia renal<sup>38</sup>.

La sobrevida actuarial de los pacientes al año fue comparable a la reportada en otras series pediátricas. Del análisis multivariado surge que la sobrevida de los pacientes se halla relacionada en forma independiente y estadísticamente significativa con la etiología indeterminada y la utilización de injertos ABO incompatibles. En base a estos datos nuestra política de selección de donantes ha cambiado, evitando la utilización de donantes ABO incompatibles debido a la elevada morbi-mortalidad 73 vs 44 (p<0,01). Creemos que la bipartición hepática y el donante vivo relacionado son la mejor opción para aumentar el número de donantes, evitar el deterioro o muerte de los pacientes en lista de espera y mejorar la sobrevida post-trasplante.

A pesar del mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la FHF y los avances en el área de cuidados

intensivos junto al refinamiento de las técnicas quirúrgicas y anestésicas, la morbimortalidad postrasplante continúa siendo elevada<sup>39</sup>. Son esenciales grandes esfuerzos para aumentar la supervivencia de estos pacientes, en especial en los cuidados intensivos preoperatorios y en la detección temprana de las complicaciones postoperatorias<sup>40</sup>.

El 90% de los pacientes que murieron lo hicieron en los 6 primeros meses del postoperatorio, la sepsis y la FMO de probable origen infeccioso fueron la principal causa de muerte, quizás debido al déficit inmunológico que presentan los pacientes con FHF, sumado a la utilización de elevadas dosis de inmunosupresión en especial en los pacientes que reciben hígados incompatibles y al desarrollo de complicaciones quirúrgicas<sup>41,42</sup>.

La principal causa de FHF es la VHA. El diagnóstico temprano y la rápida derivación a un centro de trasplante es esencial para un manejo adecuado. Es fundamental el desarrollo de criterios más precisos de indicación de trasplante basados en la etiología de la FHF. La utilización de HI debería evitarse porque aumenta la mortalidad. La bipartición hepática y el donante vivo relacionado son la mejores opciones disponibles para aumentar el número de donantes. Un adecuado manejo clínico pretrasplante y la detección temprana de las complicaciones postoperatorias mejoran la supervivencia postrasplante.

## Bibliografía

- Haduri BR, Mielli-Vergani G: Fulminant hepatic Failure, *Pediatric Aspects. Seminars in Liver Disease* 16 (4): 349-355, 1996.
- Bianco G., Cervio G., Rojas L. et al: Falla hepática fulminante. 3ª Jornadas Multidisciplinarias Hospital Garrahan, Agosto de 1996.
- Ware AJ, D'Agostinho A, Combes B: Cerebral edema a major complication of massive hepatic necrosis, *Gastroenterology* 61: 877-884, 1971.
- Devictor D, Desplanques L, Debray D et al: Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. *Hepatology* 7: 143-150, 1988.
- Mondragón R, Mielli-Vergani G, Heaton ND, et al: Liver transplantation for fulminant liver failure in children, *Transplant Int.* 5: 206-20, 1992.
- Ryckman FC, Fisher RA, Perderson SH, et al: Liver transplantation in children. *Semin Pediatr Surg* 1: 162-172, 1992.
- Goss JA, Schackleton CR, Maggard M, et al: Liver transplantation for fulminant hepatic failure in pediatric patient. *Semin Pediatr Surg* 1: 162-172, 1992.
- O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, et al: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure, *Gastroenterology* 97: 439-445, 1989.
- Berhrman R, Kliegman R, Harbin A Nelson: Tratado de Pediatría, Mc Graw-Hill Interamericana ed 1. 1997, 1445-1447.
- Williams R: Classification, Etiology and Considerations of Outcomes in Acute Liver Failure.
- Cervio GL, Bianco GR, Wacholder V, et al: Trasplante hepático en Pediatría. *Rev Cir Infantil* 5 (1): 17-21, 1995.
- Broelch CE, Emond JC, Whittington PF et al: Application of reduced - size liver transplants, as split grafts, auxiliary orthotopic grafts and living related segmental transplants. *Ann Surg* 214: 368-372, 1990.
- Jurim O, Csete M, Gelabert H et al: Reduced -size grafts: the solution for hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation. *J Pediatric Surg* 30: 53-55, 1995.
- Jurim O, Sshackleton CR, Mc Diarmid SV et al: Living -related donor transplantation at UCLA. *Ann Surg* 169: 529-532, 1995.
- Jones, EA; Schafer, DF: Fulminant hepatic failure, In: Zakim, D; Boyer, TD, eds. *Hepatology. A textbook of liver diseases*. Ed 2. Philadelphia: Saunders:1990, 460-492.
- Whittington PF, Balistreri W: Pediatric liver transplantation: indication, contraindications, and pre-transplant management. *J Pediatr* 118: 69-77, 1991.
- Wright T: Etiology of fulminant hepatic failure: is another virus involved?, *Gastroenterology* 104: 648-653, 1993.
- Psacharopoulos HT, Mowat CAP, Davies M et al: Fulminant hepatic failure in childhood: an analysis of 31 cases, *Arch Dis Child* 55: 252-258, 1980.
- Maggiore G, Porta G, Bernard O et al: Autoimmune hepatitis with initial presentation as acute hepatic failure in young children. *J Pediatr* 116: 280-282, 1990.
- Russell GJ, Fitzgerald JF, Clark JH: Fulminant hepatic failure. *J Pediatr* 3: 313-319, 1987.
- Comité de Infectología. Comité de Gastroenterología. Prevención de la Hepatitis por virus A. *Arch Arg Pediatr* 93 (2): 140-144, 1995.
- Cañero Velasco, M Ciocca, M Ramonet: Hepatitis viral aguda. *Arch Arg Pediatr* 91: 22-40, 1993.
- Comité Nacional de Infectología. Consenso sobre Actualidad en Vacunas. *Arch Arg Pediatr* 1: 52-79, 1998
- Ciocca M. Clinical course and consequence of Hepatitis A infection. *Vaccine* 18: S71-S74, 2000.
- Rakela J, Redeker AG, Edwards VM et al: Hepatitis A virus infection in fulminant hepatitis and chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 74: 879-882, 1978.
- Gimson AES, White YS, Eddleston WF et al: Clinical and



- prognostic differences in fulminant hepatitis A, B and Non A non B. *Gut* 24: 1194-1198, 1983.
27. Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV et al: Acute Liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognosis criteria. *Liver Transplantation* 6 (2): 163-169, 2000.
  28. Riordan SM, Williams R: Use and validation of selection criteria for liver transplantation in acute liver failure. (ed). *Liver Transplantation*, 6 (2): 170-173, 2000.
  29. Bianco G., Cervio G., Rojas L et al: Hepatitis fulminante en pediatría. Rol del trasplante hepático. XIV Congreso Latinoamericano y IX Congreso Argentino de Hepatología, Septiembre de 1996.
  30. Sasbón J., Centeno M., Entín E. et al.: Fulminant hepatic failure and orthotopic liver transplantation. 2<sup>o</sup> World Congress Pediatric Intensive Care. La Haya, junio de 1996.
  31. Broesch C, Whittington P Emond J et al: Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results.
  32. De Santibaños E, Guardiola M, Mattera J et al: Trasplante Hepático con Donate Vivo Relacionado. Experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires, *Rev Argent Cirug* 74: 159-167, 1998.
  33. Luque C, Salgueiro F, Andreani O et al: Indicaciones y resultados del trasplante hepático con donate vivo relacionado en el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda. *Rev Cir Infantil* 9 (3): 132-135. 1999.
  34. Whittington PF: Fulminant hepatic failure in children: In Sucky FJ (ed): *Liver Disease in Children*. ST. Louis, Mosby - year Book, 1994, 180-230.
  35. Ciocca M., Cuarterolo M., Bianco G. et al: Trasplante Hepático. Nuestros primeros 50 casos. *Medicina Infantil* 2 (4): 228-233, 1994.
  36. Blei A, Olafsson S, Webster S et al: Complications of intracerebral pressure monitoring and liver fulminant failure, *Lancet* 341: 157-158, 1993.
  37. Keays RT, Alexander GJ, Williams R. Safety and value of extradural intracranial pressure monitors in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 18: 205-209, 1993.
  38. La opción del trasplante hepático (TH) en la hepatitis fulminante (HF) en edad pediátrica. Bianco G., Cervio G., Rojas L et al. *Trasplantes* 2 (1): 46, 1996.
  39. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP: Fulminant and subfulminant Liver failure Definition and causes. *Semin Liver Dis* 6: 877-884, 1986.
  40. Ellis Anthony E, Wendon J: Circulatory, respiratory, Cerebral, and renal Derangements in Acute liver Failure: Pathophysiology and management. *Seminars in Liver Disease* 16(4): 379-388, 1996.
  41. Bismuth H, Samuel D, Castaing D et al: Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brouse experience. *Ann of Surgery* 2: 109-119, 1995
  42. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R: Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Seminars in liver disease* 16 (4): 386-402, 1996.
- Trabajo presentado en el 34<sup>o</sup> Congreso Argentino de Cirugía Pediátrica, Noviembre de 2000, Buenos Aires, Argentina.

Dr. M. Dip

Hospital de Pediatría J.P. Garrahan

Combate de los Pozos 1881

Buenos Aires, Argentina