

# Trasplante hepático infantil. Resultados a largo plazo.

Paloma Jara Vega y Loreto Hierro Llanillo.

Servicio de Hepatología y Trasplante. Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid.

El trasplante hepático en niños fue realizado por primera vez por Thomas Starzl en 1963. En 1967 un niño sobrevivió más de 1 año. En la era anterior a ciclosporina (1967 a 1979) la supervivencia a 2 años en 84 niños trasplantados en Denver era de 30%. A principios de los años 80, coincidiendo con la disponibilidad de ciclosporina, el primer fármaco que permitió una inmunosupresión eficaz, el procedimiento comenzó a ser realizado en otros centros europeos y americanos. Obtenía un 57-83% de supervivencia. A mediados de los 80 alcanzó el reconocimiento de terapéutica útil, y los programas de trasplante pediátrico fueron establecidos en casi todos los países desarrollados. En España el trasplante en niños empezó en el Hospital Vall d'Hebron en Barcelona (en 1985) y el Hospital Infantil La Paz en Madrid (en 1986).

Las enfermedades hepáticas graves de los niños tienen generalmente un comienzo neonatal, la progresión rápida de la enfermedad motiva que cerca del 50% de los candidatos sean lactantes y niños menores de 2 años de edad. La accesibilidad al trasplante de los niños, sobretodo de los más pequeños, estuvo muy limitada en la época inicial del procedimiento, en el que solamente era posible el implante de un injerto entero. La discrepancia de tamaño entre donante y receptor fue resuelta por innovaciones técnicas con diferentes modalidades de reducción del injerto, una práctica que se generalizó desde mediados de los 90. Además, la escasez de donantes fue paliada con la realización de trasplantes de donante vivo. El trasplante de donante vivo fue aplicado a todos los niños en Japón, a muchos niños en países con especiales dificultades de organización para la obtención de injertos de cadáver, y fue introducido más selectivamente y más recientemente en los programas europeos y americanos.

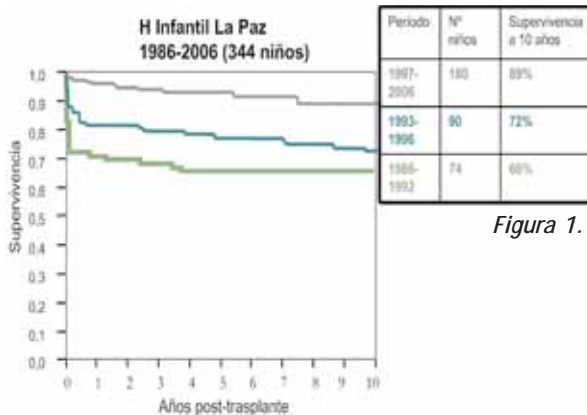


Figura 1.

Desde principios de los 90 la disponibilidad de tacrolimus contribuyó a mejorar la supervivencia post-trasplante. En los centros pediátricos principales la supervivencia obtenida a largo plazo es mayor del 80%. En la experiencia del Hospital Infantil La Paz la supervivencia a 10 años es de 89% en la época 1997-2006 (Figura 1). Una característica notable es que la mejoría obtenida en los resultados a lo largo del tiempo radica en la disminución de la mortalidad en el postrasplante inmediato. En todas las épocas de la historia del trasplante, los niños supervivientes un año son, en el 90% de los casos, supervivientes a muy largo plazo.

Supervivencia de 344 niños trasplantados en Hospital Infantil La Paz 1986-2006, según períodos de actividad: 1986-1992 n=74 (injerto entero, ciclosporina), 1993-1996 n=90 (injerto reducido, ciclosporina y posible tacrolimus de rescate), 1996-2006 n=180 (todas las modalidades técnicas, tacrolimus). Mejoría en la supervivencia precoz. En todos los períodos hay alta supervivencia a 10 años en los supervivientes 1 año después del trasplante.

Actualmente el número de niños trasplantados atendidos en el largo plazo es 10 veces mayor que los trasplantados recientes. La transición del cuidado a especialistas de adultos forma parte de la actividad habitual, y los especialistas de adulto deben cada vez más conocer las especiales características de estos pacientes, en muchos aspectos distintas a la de los que reciben trasplante en edad adulta. Una

de las características que debe ser siempre chequeada es la anatomía del injerto y de la reconstrucción biliar. En el trasplante pediátrico el 95% de los casos tiene un asa en Y de Roux anastomosada al conducto hepático común o al hepático izquierdo, lo que hace imposible realizar CPRE, la terapéutica no invasiva de la vía biliar se realiza por vía transhepática. En otras ocasiones hay más de un conducto biliar anastomosado de forma independiente al asa yeyunal. En los injertos reducidos la zona de corte de parénquima queda cicatricial, en una posición postero-lateral, y es ahí donde se encuentra el hilio hepático, con las anastomosis arteriales y venosas, por lo que una biopsia solamente debe ser realizada con control ecográfico, y las exploraciones no invasivas para evaluar fibrosis deben asegurar que no exista interposición del asa o la zona de corte. La cava original del paciente es preservada en el caso de emplear un injerto reducido, la anastomosis de suprahepáticas es termino-lateral a la cava propia, de forma que una posible patología de retorno venoso debe ser buscada en la unión suprahepática-cava.

El trasplante hepático en niños tiene el reto de lograr una expectativa de vida muy larga con buena calidad. El estado de los pacientes a muy largo plazo es uno de los aspectos necesarios a evaluar. Muchas de las complicaciones que inciden a corto y largo plazo están relacionadas con la necesidad de inmunosupresión. Los estudios a largo plazo sobre la situación del injerto y del paciente en su globalidad corresponden a los trasplantados antes de 1995. En esa época la inmunosupresión primaria estaba generalmente basada en ciclosporina, los niños recibían mayoritariamente injertos enteros, y había menos proporción de niños muy pequeños. Algunos aspectos de los resultados a largo plazo, como la inteligencia y la talla final, probablemente sean mejores para los niños trasplantados en épocas más recientes, porque se han beneficiado de terapias nutricionales y de una indicación de trasplante más precoz en el curso de su enfermedad. Por otra parte, el trasplante actual, con inmunosupresión primaria basada en tacrolimus, necesitará ser evaluado específicamente en sus complicaciones tardías.

## Descripción general de problemas tardíos y estado a largo plazo.

Una visión general de la evolución a largo plazo de niños trasplantados es necesaria antes de abordar aspectos concretos. La experiencia en el Hospital Infantil Universitario La Paz (HULP) es en número y resultados semejante a otros centros europeos y americanos, y permite evaluar el conjunto de los problemas aparecidos en el seguimiento y el estado final de los pacientes (Tabla 1).

**Tabla 1. Riesgo de mortalidad tardía en diferentes series pediátricas. Motivos de fallecimiento tardío.**

	HULP (España) <sup>3</sup>	Louvain (Bélgica) <sup>6</sup>	Kyoto (Japón) <sup>28</sup>	Estados Unidos (Registro SPLIT) <sup>4</sup>
Periodo de realización del TH Nº de niños supervivientes a los 12 meses	1986-1996 N=121	1984-1998 N=361	1990-2003 N=481	1995-2004 N=872* * excluye retrasplantados
Tiempo postrasplante evaluado	1-20 años	1-17 años	1-10 años	1- 10 años
Total fallecidos después de 12º mes (n%)	14 (11%)	27 (7.4%)	22 (4.5%)	34 (3.9%)
<b>Motivo de fallecimiento tardío (n/ % sobre fallecidos totales)</b>				
Fracaso del injerto	4 (28.5%) Rechazo crónico 3 Trombosis portal 1	14 (51.8%) Rechazo crónico 6 Biliar 5 Vascular 1 Hepatitis idiopática 2 Recurrencia 1	7 (31.8%) Rechazo 3 Isquemia 1 Daño por ABO incompatible 3	3 (8.8%) Rechazo crónico 1 Trombosis portal 1 Fallo agudo 1
Infección	3 (21.4%) Encefalitis 1, sepsis meningocócica 1, tifitis 1	5 (18.5%)	9 (41%)	5 (14.7%)
PTLD ó neoplasia	5 (35%) Linfoma 5 (1 con rechazo crónico)	5 (18.5%) PTLD 5	1 (4.5%)	11 (32.3%) PTLD 4 Neoplasia recurrente 6 Neoplasia nueva 1
Daño SNC	2 (14.2%)			3 (8.8%)
Otros		2 (7.4%)	5 (22.7%)	12 (35.2%) Fallo multiorgánico 5, cardiopulmonar 5 Anemia aplásica 1 Pancreatitis 1

En conjunto, la evolución de los niños muestra que ocurren complicaciones puntuales, no determinadas por un tiempo mayor de seguimiento postrasplante, que inciden en el injerto y pueden ser solventadas mediante actuación médica, radiología intervencionista o cirugía, de forma que el estado final de los pacientes es predominantemente de función normal del injerto o de leves alteraciones bioquímicas. La complicación que tiene peor respuesta a tratamiento es la disfunción idiopática que motiva ictericia, presumiblemente rechazos tardíos, difíciles de certificar mediante histología, y motivo principal de un retrasplante en el seguimiento prolongado de un paciente trasplantado. El PTLD en niños tiene una frecuencia relevante, pero es baja la proporción de afectos de diabetes e insuficiencia renal severa.

## Factores relacionados con fracaso del injerto y mortalidad tardía.

La infección, el síndrome linfoproliferativo y el rechazo crónico son las principales causas de pérdida del injerto y mortalidad tardía en los niños trasplantados.

El registro SPLIT (Studies of Pediatric Liver Transplantation) de Estados Unidos acumula datos de la mayoría de los niños trasplantados en el país desde 1995. En un estudio del periodo 1995 a 2004 (1611 niños trasplantados) pudieron evaluar 872 pacientes seleccionados por ser supervivientes más de un año con el primer injerto. En el 43% el diagnóstico original era atresia biliar. El 34% era menor de 1 año de edad al recibir el trasplante. La puntuación de PELD, el score utilizado en niños para estimar el riesgo de fallecimiento por la hepatopatía a un plazo corto, era alto (>20) en un 30% de los casos. En el 56% el injerto fue entero. Los motivos de fracaso tardío del injerto (35 casos) fueron diversos, el principal, que supuso el 48% de las pérdidas, fue el rechazo (crónico:37%, agudo:11%). Otro 20% fue debido a secuelas tras una trombosis de la arteria hepática, o a estenosis biliares.

Los niños con más de un episodio de rechazo desde el trasplante tuvieron un riesgo doble de pérdida de injerto. En este estudio no se observaron diferencias en la tasa de fracaso por rechazo tardío comparando niños que recibieron inmunosupresión primaria basada en ciclosporina o tacrolimus. Tampoco hubo diferencias en el riesgo de pérdida tardía de injerto global en niños que recibieron injertos reducidos, comparado con injertos enteros, aunque el tipo de injerto sí había condicionado la evolución precoz. El análisis de variables relacionadas con pérdida tardía del injerto mostró los siguientes datos predictores significativos independientes: tumor como diagnóstico original, antecedente de rechazo corticorresistente, reoperación en los primeros 30 días postrasplante, y más de 5 hospitalizaciones en el primer año postrasplante.

Respecto a la mortalidad tardía (34 casos) el 62% de los fallecimientos fueron debidos a recurrencia de la neoplasia que indicó el trasplante (el motivo principal), sepsis, fallo multiorgánico y PTLD (Tabla 1). Los factores relacionados con mortalidad pasado un año del trasplante fueron un peso bajo para la edad (<-2DS) en el momento del trasplante, el diagnóstico original de tumor o de fallo fulminante, y la necesidad de hospitalización frecuente en el primer año.

El riesgo de fallecimiento tardío en niños trasplantados por tumores es 10 veces mayor que en niños trasplantados por atresia biliar, en dos tercios de los casos se debe a recurrencia tumoral, y a miocardiopatía tóxica por la quimioterapia recibida en los demás. La indicación de trasplante por neoplasia hepática supuso el 4.6% de esta serie, hubo recaída con fallecimiento en 6/40 casos supervivientes un año.

Los motivos de fallecimiento tardío en los niños que recibieron un trasplante por fallo agudo fueron infecciosos y por fallo multiorgánico y su relación con la enfermedad original es oscura. También desconocidos los mecanismos implicados en la menor supervivencia a largo plazo de los niños con mayor compromiso nutricional (peso <-2DS) antes del trasplante. Los resultados en otras cohortes de niños trasplantados, en épocas anteriores a la evaluada en el registro SPLIT, muestran también que la recurrencia de tumor y el rechazo son los factores más importantes de fracaso tardío. En Lovaina, de la actividad de trasplante entre 1984 y 1998, hubo 376 niños super-

vivientes más de 3 meses, que fueron observados una media de 7.3 años. La tasa de pérdida de injertos tardía fue 12.5% (47 injertos). De estos injertos perdidos 20 lo hicieron entre los 4 y 12 meses postrasplante y 27 más allá del año postrasplante. La pérdida de injertos descendió desde el 5.3% (20/376) entre 4 y 12 meses postrasplante, hasta el 3.1% (11/356) durante el segundo año y 1.2% (4/345) durante el tercer año postrasplante. La tasa de supervivencia al año, cinco y diez años fueron del 95.7%, 91.4%, y 90.4% para pacientes y 94.6%, 87.3% y 86.3% para injertos. La supervivencia de los niños con tumor hepático como indicación del trasplante fue significativamente mas baja que en el resto de indicaciones. El rechazo cortico-resistente y la enfermedad linfoproliferativa fueron también factores independientes de riesgo para el fallecimiento tardío.

En esa casuística de Lovaina las causas mas frecuentes de pérdida tardía de injertos, con ó sin fallecimiento del paciente, fueron la infección (21.2%), PTLD (21.2%), rechazo crónico (17%), complicaciones biliares (14.8%) y recurrencia tumoral (8.5%) (Tabla 1). No se encontraron diferencias en cuanto a las causas de pérdida de injertos entre los diferentes tipos de éstos (entero vs resto de variantes).

### Procesos patológicos del injerto: Inmunológicos.

La pérdida de injertos y la mortalidad afectan a pocos pacientes que sobreviven al postoperatorio inicial (3-12 mes). El principal motivo es la recurrencia tumoral, pero son cuantitativamente pocos los niños que reciben trasplante por neoplasias. El problema principal para el paciente común es el rechazo refractario a tratamiento. El diagnóstico no es nítido en el comienzo de muchos de esos pacientes.

El reconocimiento inmune de antígenos del injerto es presumiblemente el origen de la mayor parte de los procesos de disfunción crónica en niños, puesto que solo de forma excepcional hay infección por virus hepatotropos antes o después del trasplante. Hay unas lesiones histológicas semejantes a hepatitis crónica en muchos pacientes que son sometidos a biopsia rutinaria, otras series describen fibrosis progresiva sin inflamación, además hay pacientes con rechazo agudo, rechazo ductopéptico, o "hepatitis autoinmune de novo".

### Histología del injerto: Biopsias protocolizadas.

La práctica de biopsias protocolizadas a tiempos fijos después del trasplante tiene el objetivo de detectar procesos subclínicos que pueden ser mejorados con tratamiento. A pesar de que se han realizado en muchos centros pediátricos, solo recientemente se han publicado los hallazgos. Las diferentes series describen la presencia de inflamación y fibrosis. Hay dificultad para la propia descripción de las lesiones, y es desconocido el proceso patológico que tiene lugar. Sorprende la discordancia entre la frecuencia (y a veces severidad) de las lesiones encontradas en la biopsia y el estado funcional del injerto, que es normal en el 70-80% de los casos.

La primera descripción de hallazgos histológicos en biopsias seriadas fue publicada en 2006. Corresponde a 158 niños trasplantados en Birmingham entre 1983 y 1996 que sobrevivieron 5 años. Los niños recibían inmunosupresión con ciclosporina (nivel valle 60-90 ng/ml), habiendo retirado esteroides y azatioprina al tercer mes y 12 mes postrasplante respectivamente. Las enfermedades que motivaron el trasplante eran las habituales en niños, ningún caso por hepatitis crónica viral. El protocolo de seguimiento histológico incluyó biopsia al año, 5º año y 10º año. En cada evaluación histológica se realizó una determinación de bioquímica hepática, inmunoglobulinas, autoanticuerpos ANA, anti-músculo liso, antimitocondriales y anti-LKM, serología de CMV y EBV, y ,en caso de apreciar lesiones de hepatitis crónica, serología de hepatitis B,C y G. Las biopsias fueron revisadas por el mismo patólogo, y clasificadas en las siguientes categorías diagnósticas: normal, cambios leves inespecíficos, hepatitis crónica, rechazo agudo, rechazo crónico, obstrucción biliar, recurrencia de patología previa, u otros (tabla 2).

**Tabla 2. Hallazgos histológicos al 10º año postrasplante observados en una biopsia de protocolo a todos los supervivientes.**

Biopsia protocolo al 10º año	Birmingham (Reino Unido) <sup>8</sup> N=64 IS=Monoterapia con ciclosporina	Bicetre (Francia) <sup>11</sup> N=215 IS= 78% ciclosporina, 21% tacrolimus, 84% esteroides
Normal	31.3%	35%
Hepatitis crónica	64% 15% de ellos con fibrosis severa Ninguno hepatitis B o C 80% autoanticuerpos+	7%
Rechazo agudo	0	5%
Rechazo crónico	0	38% 64% de ellos: bioquímica normal
Obstrucción biliar	1.6%	12% 64% vía biliar dilatada en ECO
Recurrencia enf original	1.6%	0
Otras		3.2 % (esteatosis, fibrosis, inespecifica)

La hepatitis crónica idiopática fue la observación más frecuente, su incidencia aumentó con el tiempo postrasplante y fue reportada en 25/113 (22%), 58/135 (43%), y 41/64 (64%) a los 1, 5 y 10 años de seguimiento, respectivamente. Las lesiones de hepatitis crónica se definieron por la presencia de inflamación portal con infiltrado mononuclear, asociado a hepatitis de interfase. El diagnóstico requería que los cambios ductales o vasculares propios de rechazo fueran mínimos o ausentes.

Los niños con hepatitis crónica no tuvieron cifras de AST significativamente más altas que los niños con histología normal. La causa de esa hepatitis crónica es desconocida, aunque es interpretada como una forma hepática de rechazo crónico. En el análisis multivariado, el único dato diferencial fue la positividad de autoanticuerpos, significativamente más frecuente en los niños con hepatitis crónica que en niños con histología normal (72% vs 13% al 5º año, 80% vs 10% al 10º año). Solamente 4 pacientes tenían hepatitis autoinmune, un diagnóstico que requiere elevación de aminotransferasas y aumento de IgG además de la positividad de autoanticuerpos y la presencia de lesión histológica.

Una serie importante, de 215 pacientes trasplantados entre 1986-1996 en Bicetre (Paris) fue investigada con biopsia rutinaria al 10º año de evolución. En el momento de la biopsia el 78% recibía ciclosporina (nivel valle de 50 ng/mL) y un 21% tacrolimus (nivel 4-5 ng/mL), el 84% recibía también esteroide. Un 32% de ellos siempre había mostrado función normal del injerto. En el momento de la biopsia el 68% de los pacientes tenían bioquímica hepática normal. En la biopsia, el 70% del total de los pacientes tuvieron alguna alteración histológica. Hubo función normal con histología normal en 57 pacientes, y función normal con histología anormal en 88 casos. El diagnóstico histológico en los 215 casos fue de normalidad en 35%, rechazo agudo leve en 5%, rechazo crónico en 38%, obstrucción biliar en 12% y hepatitis crónica activa en 7%.

En conclusión, los resultados de las biopsias protocolizadas han sido diversos en cada serie, pero tienen en común la observación de daño del injerto en muchos pacientes con función normal. Los procesos han sido conceptuados de hepatitis crónica idiopática, fibrosis portal progresiva o rechazo crónico incipiente, y sugieren un deterioro del hígado con el paso del tiempo postrasplante. Es posible que procesos aloinmunes sean determinantes de fibrosis del injerto, como sucede en el trasplante renal. La actitud en los diferentes centros ha sido de reevaluar la inmunosupresión a largo plazo, y revisar el cumplimiento terapéutico.

## Rechazo.

El rechazo "agudo" es difícil de demostrar histológicamente en el seguimiento a largo plazo y es más frecuente un diagnóstico de probable rechazo al observar la evolución tras un aumento de la inmunosupresión. La presencia de inflamación centrolobular, necrosis o endotelitis en la vena centrolobular debe hacer pensar en un rechazo tardío.

La tasa de rechazo agudo tardío comprobado en biopsia o de disfunción con cambios histológicos no completamente específicos que es tratado como un rechazo es de 10% anual en diferentes series. La tasa de rechazo tardío no difiere en centros que mantienen o retiran los esteroides.

El rechazo crónico es definido como "inicial" o "temprano" en los que presentan ductopenia o distrofia del epitelio biliar en menos de la mitad de los espacios porta y/o fibrosis centrolobular, perisinusoidal o perivenosa extensas. Un estadio "avanzado" de rechazo crónico se caracteriza por ductopenia en más del 50% de los espacios porta. Con frecuencia, el rechazo crónico se desarrolla en pacientes con disfunción del injerto inicialmente de etiología oscura. Los cambios histológicos iniciales no son los incluidos en la definición de rechazo crónico precoz en muchos pacientes.

En HULP, a lo largo del seguimiento de 1 a 20 años en 114 niños trasplantados entre 1986 y 1996, hubo un 11% que desarrollaron disfunción icterica del injerto, sin evidencia de patología biliar o vascular. Fueron tratados como rechazo aunque en las biopsias iniciales del proceso los cambios eran de citolisis lobulillar, o colestasis, inespecíficos. En el 43% de los afectados (6 casos) progresó y fue motivo de retrasplante tardío (3 pacientes) o fallecimiento (3 pacientes). Un 21% de los afectados por disfunción mantuvo disfunción crónica hasta el final del seguimiento. El otro 36% recuperó la función hepática a normalidad. En el Hospital Kings College detectaron una lesión consistente en la pérdida de hepatocitos perivenular (perivenular cell dropout PVCD) muy prevalente (40/88) en biopsias de niños con disfunción del injerto en el largo plazo. Esta lesión puede formar parte de las características de un rechazo tardío, según los criterios de Banff. Era visible en un 66% de los niños que además tenían rasgos histológicos de rechazo, pero el 40% de biopsias con PVCD sucedían sin signos de rechazo. El tratamiento con aumento de la inmunosupresión obtuvo normalización de la función en el 65% de los casos con PVCD y en el 73% de los que no tenían esta lesión.

Otro aspecto importante es que el proceso de rechazo crónico puede ser clínicamente silente. En Bicetre, la biopsia rutinaria al 10 año en 215 niños observó rechazo crónico en un 38% de casos. Los autores refieren que el 64% de los niños con rechazo crónico mostraban función hepática normal. Generalmente las biopsias a largo plazo coinciden en edad adolescente o de adulto joven, un periodo de la vida con especiales características que con frecuencia asocian una falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor. El problema del incumplimiento hace prever que a pesar de disponer de tacrolimus en las series recientes las lesiones del hígado a largo plazo puedan ser similares.

## Hepatitis autoinmune de novo.

En 1998 fue descrita por primera vez la hepatitis autoinmune aparecida postrasplante en pacientes con otra enfermedad original. Los rasgos son los de la hepatitis autoinmune clásica, y el tratamiento eficaz es el habitual para la hepatitis autoinmune (esteroide y azatioprina). En 2001 se observó HAI de novo con anticuerpos frente a glutathion-S-transferasa T1 del injerto, en pacientes con ausencia de este enzima en el hígado original, un cambio genético que presentan 1 de cada 5 sujetos en la población caucásica. Infecciones virales y la medicación continuada con inmunosupresores son otros posibles factores implicados en el desarrollo de HAI postrasplante. La HAI de novo afecta a un 2.3-5.2% de niños, en ambos sexos, y en todos los grupos raciales.

El tratamiento de HAI de novo consiste en el aumento de esteroide a 1-2 mg/kg/día (máximo 40 mg/día) durante 4-6 semanas seguido de un descenso gradual a 5-10 mg/día, asociación de azatioprina 1.5-2 mg/kg/día ó de micofenolato de mofetilo (MMF), y descenso o mantenimiento del nivel habitual de anticalcineurínico. En la serie de Los Angeles, 3 de 39 niños requirieron retrasplante, los demás mejoraron significativamente y mantenían el injerto funcional tras una mediana de 4 años desde el diagnóstico.

En conclusión, la HAI de novo es un diagnóstico posible en niños con disfunción en el largo plazo. Es diferente de la HAI clásica en la escasa preponderancia de mujeres, y en la ausencia de otras enfermedades autoinmunes en el paciente. No se debe a una pauta de inmunosupresión en par-

ticular, pero muchos casos han recibido más esteroide y un nivel más alto de tacrolimus o ciclosporina para el control de rechazo antes de desarrollar HAI.

## **Procesos patológicos del injerto: Biliares y vasculares.**

*El trasplante en niños es técnicamente complicado, por el tamaño reducido de los vasos y de la vía biliar. Es usual la discrepancia de diámetro de porta o arteria hepática entre el donante y receptor. Los problemas biliares y vasculares predominan en el postrasplante precoz. En el seguimiento a largo plazo pueden recurrir ó apreciarse por primera vez trombosis o estenosis de la porta, trombosis arterial, estenosis biliares o estenosis de cava. En el registro SPLIT, la complicación biliar y la trombosis de arteria hepática motivaron un 23% del total de las pérdidas de injerto tardías.*

*Las complicaciones biliares afectan a un 10% en el seguimiento a largo plazo. Los injertos split o de vivo tienen peculiaridades que justifican mayor riesgo (8-25%), principalmente el hecho de que la anastomosis se realiza en las proximidades de la zona de corte, con un conducto biliar de diámetro menor, o con necesidad de anastomosar más de un conducto. En la patología de la estenosis también se considera posible que la regeneración hepática causa una compresión o tracción de la anastomosis. En algunos niños un daño isquémico inicial causa lesión de la vía biliar que con el tiempo se expresa con estenosis biliar. La dilatación de estenosis anastomótica vía transhepática permite solventar la mayoría de casos, aunque suele precisar procedimientos sucesivos y en algunas series hasta el 40% de pacientes han requerido stent o cirugía.*

*La reconstrucción del drenaje venoso en niños es frecuentemente la anastomosis terminoterminal entre vena suprahepática del injerto y vena suprahepática del receptor, o terminolateral de la suprahepática del injerto a la cava inferior del receptor, conservando la cava propia (piggy-back). El síndrome Budd Chiari se produce por una estenosis vascular en la zona anastomótica o por compresión del vaso debido a hipertrofia o rotación del injerto. En niños trasplantados ocurre esta complicación solamente en un 2% de primeros injertos, pero la incidencia es alta (31%) en retrasplantes. Del total de casos de Budd-Chiari en nuestra serie, un 61% son detectados en el postoperatorio inmediato, y un 40% en el seguimiento tardío. La dilatación con balón corrige el problema si se trata de una estenosis, casos aislados requieren stent por recurrencia tras la angioplastia.*

## **Procesos patológicos del injerto relacionados con la enfermedad de base.**

*Pocas enfermedades hepáticas pediátricas presentan complicaciones en el injerto atribuibles a la enfermedad original. Es excepcional la necesidad de trasplante por hepatitis B crónica o hepatitis C crónica en niños. En niños trasplantados por colestasis intrahepática por defecto de FIC I se produce un síndrome postrasplante que combina diarrea crónica y esteatosis del injerto, junto con persistente mal crecimiento y algunas otras complicaciones que no afectan a todos los niños, como pancreatitis y sordera neurosensorial. La esteatosis es de patogenia desconocida, asocia disfunción crónica del injerto, sin ictericia ni signos de hipertensión portal, aunque recientemente se han comunicado pacientes con evolución a cirrosis. En las colestasis intrahepáticas por defecto de BSEP el trasplante cura la enfermedad, pero se han observado algunos pacientes afectados de episodios de disfunción del injerto que remedan la enfermedad original (colestasis con GGT normal, histología con células gigantes). Se ha confirmado que la patogenia es el reconocimiento inmune de la proteína BSEP del injerto, y el bloqueo de su función por anticuerpos específicos, a pesar de su localización canalicular. Estos episodios son controlados satisfactoriamente con aumento de la inmunosupresión.*

## **Efectos de la inmunosupresión a largo plazo.**

**A. Función renal.** Los inhibidores de calcineurina causan una disminución del filtrado glomerular y tubulopatía. A largo plazo hay un descenso medio del 30% en el filtrado glomerular, respecto

a los valores previos al trasplante. Sin embargo, la mayoría de niños tienen una función renal conservada. Aunque los métodos de evaluación basados en creatinina sobreestiman, un 13% de pacientes a los 5 años del trasplante presenta un filtrado glomerular inferior a 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. El 5% desarrollan insuficiencia renal terminal.

La reducción de ciclosporina o tacrolimus, habitualmente combinada con la asociación de azatioprina o micofenolato, es el método de protección renal más común. La mejoría se logra en el 82% de casos, sin riesgo de rechazo.

**B. Tumores.** EL estado de inmunosupresión farmacológica es un factor predisponente a neoplasia. A lo largo de la edad pediátrica es raro observar cáncer, probablemente por la baja frecuencia en que suceden en niños. En una casuística francesa sobre 605 trasplantados hepáticos pediátricos, 34 (5.6%) fueron diagnosticados de PTLD, 5 de linfoma Burkitt, 2 de linfoma no Hodgkin, 1 de sarcoma de Kaposi y 1 de carcinoma renal.

La tasa de PTLD en supervivientes hasta los 5 años del trasplante fue del 6% en el registro SPLIT. En el HULP la incidencia de PTLD entre 1 y 20 años postrasplante fue de 13.4% (17 casos). El tratamiento con retirada de la inmunosupresión, y la administración de quimioterapia en los afectos de linfoma, permitió la supervivencia en el 70.6% de esos pacientes, en el 58% de ellos hubo necesidad de restaurar el tratamiento inmunosupresor por rechazo. Los fallecimientos fueron debidos a la forma más grave de PTLD (linfoma) en 4 pacientes y por rechazo crónico en 1.

## **Psiquismo y calidad de vida. Transición al cuidado en centros de adultos.**

Diversos análisis de la calidad de vida en niños con trasplante hepático muestran que es diferente tanto en el aspecto físico como emocional respecto a los niños sanos. El estudio específico muestra dificultades cognitivas (CI <-2DS) en 27% de niños trasplantados. A los 5 años postrasplante el 29% tienen una talla baja para la edad. La percepción de los pacientes de su propia calidad de vida es buena, pero los padres son conscientes de la gravedad de los procesos de enfermedad que sufrieron y de los riesgos de rechazo y efectos adversos de la inmunosupresión y discrepan de la percepción de buena calidad de vida que refieren los pacientes. Con el mismo estado de salud, la percepción y las expectativas de los pacientes y familia pueden ser diferentes. En un estudio de 55 adolescentes ingleses la calidad de vida relacionada con la salud estuvo globalmente disminuida, por morbilidad en el injerto o por los efectos de la inmunosupresión. Los que habían recibido el trasplante a menor edad tuvieron mejor percepción de su estado. No hubo diferencias en la autoestima y la salud emocional comparados con adolescentes normales.

La transición del niño trasplantado a unidades de adultos se realiza según criterios administrativos cambiantes entre centros y países, pero siempre en una edad de especial riesgo. El incumplimiento del tratamiento en la fase de transición es más elevada que en pacientes pediátricos y más elevada que en pacientes trasplantados en edad adulta. El problema ha sido abordado manteniendo en seguimiento pediátrico al paciente hasta una edad adulta más avanzada, o creando unidades específicas que combinan especialistas pediátricos y de adultos. El problema de pérdida de injertos en la fase de transición es serio. Debido a la dificultad de detectar incumplimiento hasta que aparece rechazo, la variabilidad en los niveles de la medicación inmunosupresora puede ser una herramienta útil. Una desviación estándar amplia (superior a 2 ó 2.5 ng/ml) en el nivel de tacrolimus es un dato objetivo que permite seleccionar a los adolescentes a los que hay que vigilar especialmente. El aumento de la frecuencia de las revisiones tiene buen impacto, por aumentar la conciencia del paciente respecto a la importancia de la correcta función del injerto. Algunos centros consideran que la realización de una biopsia rutinaria en la adolescencia contribuye al cumplimiento.

La transición es un proceso que comienza en la edad adolescente, a los 11-14 años, en el que debe cambiar la forma de relación con el niño, para que sea progresivamente capaz de entender la enfermedad y relacionarse con el médico de una manera autónoma. También es necesario un proceso de transición para los padres. La transición tiene que ser flexible, por la diferencia



de maduración y estado de salud de los pacientes. La comunicación entre el especialista pediátrico y el de adultos es esencial, en muchos pacientes hay temor de que aspectos relevantes de su enfermedad anterior no sean transmitidos adecuadamente a su nuevo equipo médico. En la **tabla 3** se resumen los aspectos más importantes que el médico especialista de adulto debe chequear en cada caso.

**Tabla 3. Aspectos importantes del paciente inicialmente pediátrico, transferido al cuidado por especialistas de adultos.**

Tipo de injerto	Reducido (50% de los trasplantes desde 1995) ó Entero Cirugía distinta según reducción (segmento lateral izq, lóbulo izquierdo, entero con resección de parte del Lóbulo D) modifica el tipo de anastomosis vasculares
Tipo de reconstrucción biliar	Y de Roux en 95% de los casos Sutura de Y de Roux visible en Rx abdomen
Tipo de reconstrucción vascular	Arterial: terminoterminal o injerto a Aorta infrarrenal Cavas: terminoterminal ó suprahepática cava con conservación de cava propia.
Apéndice	Exeresis habitual en trasplante o cirugías previas
Anomalías anatómicas asociadas	En 5% de Atresia biliar: malrotación intestinal, ausencia de cava retrohepática Posible imagen de hiperplasia nodular si antecedente de trombosis recanalizada
Normas para realizar biopsia del injerto	Asegurar lugar de punción con ecografía Profilaxis antibiótica indicada (Y de Roux, bacteriemia)
Normas para evaluar vía biliar	No posible CPRE si Y de Roux. Precisa acceso transhepático ECO: aerobilia posible por Y de Roux, pero asociada a más riesgo de colangitis
Inmunosupresión	Antecedentes de incumplimiento? Variabilidad de niveles? En sospecha de incumplimiento: chequeo muy frecuente aumenta la concienciación del paciente Algunos reciben ciclosporina por alergia alimentaria en el pasado (angioedema por múltiples alimentos, bajo tacrolimus)
Hepatitis C	Problema infrecuente (trasplante anterior a 1990) Rara la hepatopatía avanzada, descrito frecuente rechazo crónico si recibe tratamiento, evaluar riesgo-beneficio.
Fertilidad	No evaluada repercusión de enfermedad+ tratamientos previos Riesgo de hijos afectos de enfermedad si enfermedad original: Alagille (autosómica dominante, 50% riesgo). Atresia biliar: no riesgo de hijos afectos Vigilar reactivación CMV durante gestación Vigilar anticuerpos Rh en gestación

## REFERENCIAS.

- Diaz MC, Frauca E, Hierro L, De la Vega A, Camarena C, Muñoz Bartolo G, González de Zarate A, Diez-Dorado R, Murcia J, Gámez M, López-Santamaría M, Jara P. El trasplante hepático en niños: valoración de los supervivientes 10 y 15 años después. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30 (Supl1):184.
- Soltys KA, Mazariegos GV, Squires RH, Sindi RK, Anand R and The SPLIT Research Group. Late graft loss or death in pediatric liver transplantation: an analysis of the SPLIT database. *Am J Transplant* 2007; 7: 2165-2171.
- Diamond IR, Fecteau A, Millis JM, Losanoff JE, Ng V, Anand R, Song C: SPLIT Research Group. Impact of graft type on outcome in pediatric liver transplantation: a report From Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT). *Ann Surg.* 2007;246:301-10.
- Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, Hubscher SG. Progressive histological damage in liver allografts following paediatric liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:1109-1117.
- Debray D, Fabre M, Habes D, Gauthier F, Bernard O. Is there a need for long term protocol liver biopsies in pediatric liver transplantation recipients? *Transplant Int* 2009; 22 (Suppl 2): 87.
- Sundaram SS, Melin-Aldana H, Neighbors K, Alonso EM. Histologic characteristics of late cellular rejection, significance of centrilobular injury, and long-term outcome in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2006;12:58-64.
- Ng VL, Fecteau A, Shepherd R, Magee J, Bucuvalas J, Alonso E, et al. Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation: report on 461 children from a North American multicenter registry. *Pediatrics* 2008; 122:e1128-e1135.
- Tárnok A.A.S Knisely AS, R.M Taylor RM, A Dhawan A. Perivascular cell drop-out in paediatric liver transplant recipients: outcome and prognostic implications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: E71.
- Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2004; 40: 3-7.
- Tanaka K, Yoi S. Incidence and management of biliary strictures in living-related donor graft. *Pediatr Transplantation* 2002; 6:452-455.
- Hierro L, Diaz MC, Frauca E, de la Vega A, Camarena C, Muñoz-Bartolo G, López-Santamaría M, Murcia J, Gámez M, Garzón G, Jara P. Budd-Chiari syndrome after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39, suppl 1:S97.
- Miyagawa-Hayashiino A, Egawa H, Yorifuji T, Hasegawa M, Haga H, Tsuruyama T, Wen MC, Sumazaki R, Manabe T, Uemoto S. Allograft steatohepatitis in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:610-8.
- Jara P, Hierro L, Martínez-Fernández P, Álvarez-Doforno R, Yáñez F, Diaz MC, Camarena C, De la Vega A, Frauca E, Muñoz-Bartolo G, López-Santamaría M, Larrauri J, Álvarez L. Recurrence of bile salt export pump deficiency after liver transplantation. *N Engl J Med.* 2009 1:361:1359-67.
- Debray D, Baudouin V, Lacaille F, Charbit M, Rivet C, Harambat J, Iserin F, Di Filippo S, Guyot C. De Novo malignancy after solid organ transplantation in children. *Transplant Proc* 2009; 41:674-675.
- Gilmour S, Adkins R, Liddell GA, et al. Assessment of psychoeducational outcomes after pediatric liver transplant. *Am J Transplant* 2009; 9:294-300.
- McDonagh JE. Growing up and moving on: Transition from pediatric to adult care. *Pediatr Transplantation* 2005; 9: 364-372.