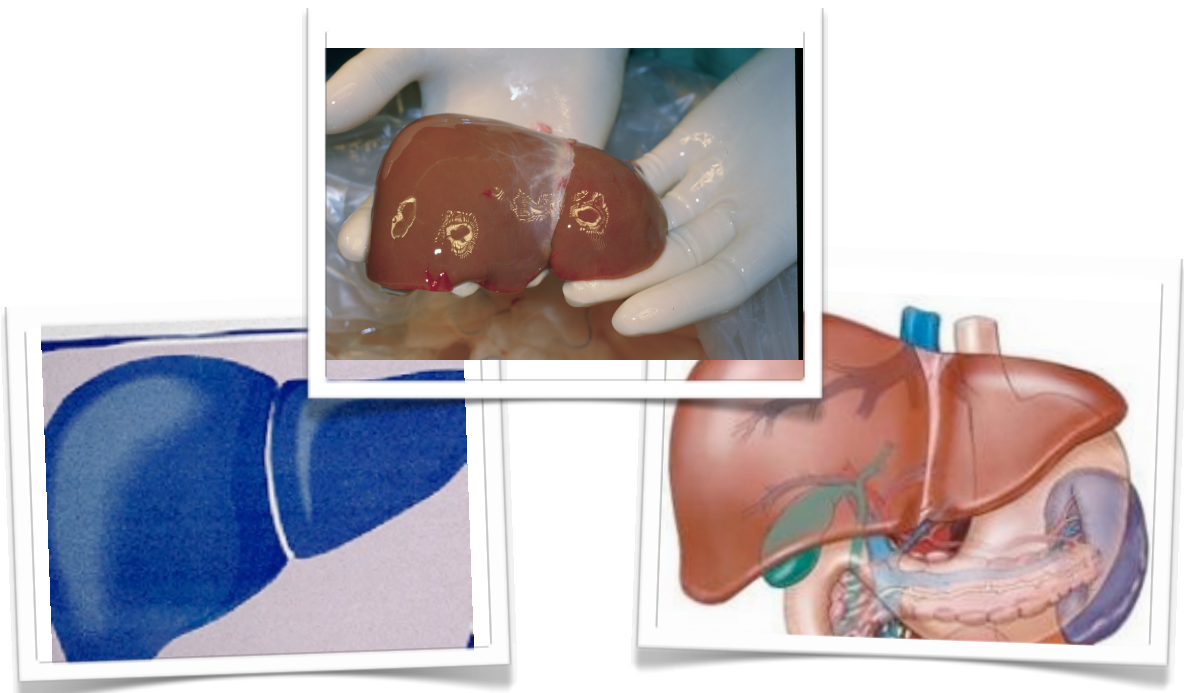


Estado actual de pacientes trasplantados en edad pediátrica con más de 20 años de seguimiento.



Trabajo de investigación

Convocatoria de Septiembre 2011

**Departamento de Cirugía/Universidad Autònoma de
Barcelona**

Autor: Romy Gander

Codirector: Fco.Javier Bueno Recio.

Director: Eloi Espin Basany



CERTIFICADO DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Dr. Eloi Espin Basany, Doctor en medicina y cirugía del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona,

CERTIFICA QUE:

que el trabajo titulado “ Estado actual de pacientes trasplantados en edad pediátrica con más de 20 años de seguimiento” ha sido realizado bajo mi dirección por la licenciada Romy Gander, encontrándose en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos dentro del programa de doctorado de Cirugía (curso 2010-2011) en la convocatoria de septiembre.

Barcelona, 1 de septiembre de 2011.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON



AGRADECIMIENTOS

A todos los pacientes trasplantados que han respondido a nuestros cuestionarios y nos han cedido sus fotos. Por su valentía y por ayudarnos constantemente a mejorar.

A Lorena Romero, paciente trasplantado, por su ayuda y por facilitarnos el contacto con todos los pacientes.

Al Dr. Bueno, codirector de esta tesina, por haber confiado en mi para realizar este trabajo y motivarme cada día para llevar a cabo todo este estudio. Por su paciencia e interés.

Al Dr. Espin, director de este trabajo, por su apoyo y estar siempre disponible cuando lo he necesitado.

A los Dres. Ramon Charco, I. Bilbao, JL Lázaro, C. Dopazo, R. Rodríguez, integrantes del Equipo de Trasplante Hepático que desde el primer año de residencia me han motivado para participar en el Trasplante hepático, por su paciencia y ayuda siempre que he necesitado un consejo.

A todos los adjuntos y residentes del equipo de Cirugía Pediátrica por ser mis compañeros y amigos, apoyarme en los buenos y malos momentos de la residencia y por todo lo que me han enseñado.

A todos mis amigos y a mi familia, en particular a mi madre, que siempre me ha apoyado.

Abreviaturas

- TH: trasplante hepático
- VHC : virus de la hepatitis C
- DM: diabetes mellitus
- HTA: hipertensión arterial
- TA: tensión arterial
- FG: filtrado glomerular
- IMC: índice de masa corporal
- HVB: Hospital Vall d'Hebron
- AVB: atresia de vías biliares
- MMF: micofenolato de mofetilo
- AH: arteria hepática
- THDV: trasplante hepático de donante vivo
- SLP: síndrome linfoproliferativo
- IR: insuficiencia renal
- FR: función renal
- HTP: hipertensión portal

ÍNDICE.

1. Introducción.....	pág.8-18
1.1. Historia	
1.2. Indicaciones del trasplante hepático pediátrico	
1.3. Complicaciones del trasplante hepático pediátrico	
1.3.1. Complicaciones quirúrgicas	
1.3.1.1. Arteriales	
1.3.1.2. Portales	
1.3.1.3. Biliares	
1.3.2. Complicaciones inmunológicas	
1.3.2.1. Rechazo	
1.3.2.2. Síndrome linfoproliferativo	
1.3.3. Complicaciones cardiovasculares	
1.3.4. Fallo primario del injerto	
2. Revisión y actualización bibliográfica.....	pág.19-25
2.1. Estado actual del TH pediátrico	
2.2. Futuro del TH pediátrica	
2.3. Nuevas alternativas e investigación futura	
3. Hipótesis.....	pág. 26
4.Objetivo del trabajo.....	pág. 27
4.1.Objetivo principal	
4.2. Objetivos secundarios	
5.Material y métodos.....	pág. 28-32

6. Resultados.....	pág. 33-45
6.1. Indicaciones	
6.2. Técnica	
6.3. Complicaciones quirúrgicas	
6.3.1. Biliares	
6.3.2. Arteriales	
6.3.3. Portales	
6.4. Complicaciones inmunológicas	
6.4.1. Rechazo: agudo y crónico	
6.4.2. Enfermedad linfoproliferativa	
6.5. Complicaciones médicas	
6.5.1. Cardiovasculares y metabólicas	
6.5.2. Hematológicas	
6.5.3. Infección VHC postrasplante	
6.6. Inmunosupresión actual	
6.7. Función hepática actual	
6.8. Función renal actual	
6.9. Datos antropométricos	
6.10. Adaptación social	
7. Discusión.....	pág. 46-55
8. Conclusiones.....	pág. 56
9. Bibliografía.....	pág. 57-60

1.INTRODUCCIÓN.

El trasplante hepático (TH) ha cambiado radicalmente el pronóstico de la mayoría de los niños con enfermedad hepática terminal. A pesar de ello sigue siendo un reto difícil para el equipo de trasplante y un desafío técnico para el cirujano.

1.1. HISTORIA.

El TH se empieza a mencionar en la literatura médica en los años cincuenta cuando Welch realiza el primer TH auxiliar en un perro **(1)**. El Dr.Jack Cannon en los Ángeles y Francis D.Moore en Boston realizan los primeros trasplantes hepáticos en perros durante el año 1956.

La historia del TH en humanos comienza en la edad pediátrica en el año 1963: Thomas E. Starzl realiza el primer trasplante hepático en Denver en un niño de 3 años afecto de una atresia de vías biliares al que implanta el órgano de un niño fallecido como consecuencia de un tumor cerebral **(2,3)**. El niño muere a las cinco horas de acabar el trasplante. Seguidamente se realizaron varios trasplantes en adultos, el primero en un hombre de cincuenta y cinco años afecto de un tumor hepático que vive 22 días pero muere de una embolia pulmonar con un hígado normal. La supervivencia de estos primeros pacientes fue escasa, pero al camino hacia el éxito comienza a deslumbrarse. Es finalmente en el año 1967 cuando se logra el primer trasplante exitoso de hígado en una niña de 18 meses con un tumor maligno, alcanzando una supervivencia de poco más de 1 año. La paciente murió de una recidiva. Starzl trasladó su programa de hígado a Pittsburgh en 1981, donde alcanzó una expansión sin precedentes incluyendo 808 niños (menores de 18 años de edad) que reciben un trasplante de hígado entre 1981 y 1998 **(4)**.

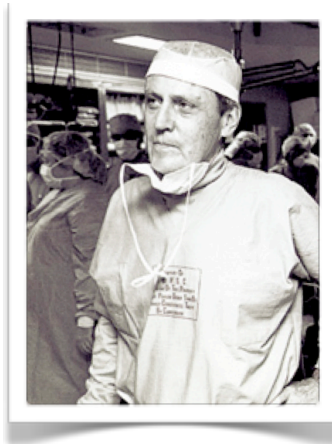


Figura 1. Thomas E. Starzl

A partir de 1983 los programas de trasplante hepático se fueron implantando en numerosos centros de distintos países, fundamentalmente en Estados Unidos y en Europa. En España el primer trasplante hepático se realizó en 1984 en el Hospital de Bellvitge, Barcelona por los Doctores Carlos Margarit y Eduardo Jaurrieta.

El primer trasplante hepático pediátrico se realizó en España en 1985 en el Hospital Vall d'Hebron por el ya mencionado Dr. Margarit. Dos años después, en 1987, en el mismo centro se realizó el primer trasplante con un injerto reducido a un niño de 2 años con diagnóstico de AVB. El paciente está vivo en la actualidad.



Figura 2. Los doctores Margarit y Martínez-Ibañez

realizan el primer TH pediátrico en España.

El gran reto en la historia del trasplante ha sido durante años el desarrollo de drogas inmunosupresoras que eviten el rechazo del órgano trasplantado. Un mar de esperanza se abrió cuando al inicio de los años sesenta se descubre la droga llamada 6-mercaptopurina que demostró por primera vez su valor en trasplantes en un modelo de conejo donde se hicieron implantes de piel. Para finales de 1960 los doctores Murray, Zukoski y Hurne habían obtenidos supervivencias en perros trasplantados de riñón de más de 100 días. En 1978 se usó por primera vez la ciclosporina en humanos. Esta droga , que actúa inhibiendo la inmunidad celular y suprimiendo los linfocitos T se utilizó por primera vez en Inglaterra y fué aprobada en 1983 por la FDA (Federal Drug Administration). La ciclosporina empezó entonces a utilizarse junto con la prednisona y así mejoró la esperanza de vida de los pacientes trasplantados y contribuyó a que el TH pasará de ser un tratamiento experimental a ser aceptado como la alternativa terapéutica de elección en los pacientes con hepatopatía severa. En 1989 se introduce un nuevo fármaco inmunosupresor: el tacrolimus (Prograf) que tiene mayor potencia y mejor absorción oral que la ciclosporina. Además de su eficacia en la reducción de la incidencias del rechazo disminuye los efectos cosméticos secundarios de la ciclosporina aumentando la calidad de vida de los pacientes trasplantados. Al final de la década de los noventa aparecen otros inmunosupresores más selectivos como el micofenolato de mofetilo (MMF) y la rapamicina.



Figura 3. Tacrolimus.

1.2. INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO.

Las enfermedades más frecuentes en niños que reciben TH en niños son las cirrosis biliares (65%), siendo la atresia de vías biliares la indicación más frecuente en un 40- 50% (5,6). Los síndromes colestásicos que incluyen el síndrome de Alagille o las colestasis intrahepáticas familiares constituyen el 20%. Las enfermedades metabólicas son el segundo grupo más frecuente en un 10% de los pacientes (7). Entre ellas destacan las glucogenosis, la enfermedad de Wilson, tirosinemia, etc. La tercera indicación más frecuente es la hepatitis fulminante, el 50% de las cuales es de etiología desconocida. En un 3-7% de los casos la indicación es un tumor hepático irresecable, benigno (hemangioendotelioma) o maligno (hepatoblastoma, hepatocarcinoma). Otras indicaciones menos frecuentes son las enfermedades autoinmunes, colangitis esclerosante, etc.

A diferencia de la población adulta, en la mayoría de las ocasiones, la enfermedad pediátrica primaria que motiva el trasplante no recurre en el injerto (8).

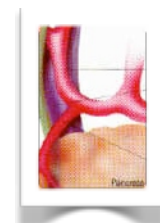
COLESTASIS
<ul style="list-style-type: none">• Atresia biliar extrahepática• Síndrome de Alagille• Colestasis intrahepática familiar progresiva• Síndrome de hepatitis neonatal
ENFERMEDADES METABÓLICAS
<ul style="list-style-type: none">• Déficit de alfa 1-antitripsina• Enfermedad de Wilson• Tirosinemia tipo I• Glucogenosis tipos I, III y IV• Enfermedad por déficit de lipasa ácida (depósito ésteres de colesterol y Wolman)• Hipercolesterolemia familiar homocigota• Enfermedad Crigler Najjar tipo I• Trastorno de ciclo de la urea (déficit de OTC, CPS)• Oxalosis• Enfermedad de Jarabe de Arce• Fibrosis quística
CIRROSIS
<ul style="list-style-type: none">• Posthepatitis (VHB, VHB – VHD, VHC)• Autoinmune• Criptogénica• Budd Chiari
INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE
<ul style="list-style-type: none">• Viral• Tóxica• Idiopática
OTRAS
<ul style="list-style-type: none">• Tumor hepático no resecable• Colangitis esclerosante• Fibrosis hepática congénita

Figura 4. Indicaciones de trasplante hepático en niños

1.3. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO.

1.3.1. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.

1.3.1.1. ARTERIALES:



La trombosis de la arteria hepática (AH) es la causa más frecuente de pérdida precoz del injerto, en particular en receptores pediátricos, aunque su incidencia ha disminuido gracias al uso de técnicas microquirúrgicas (9,10). Ocurren habitualmente durante los primeros 30 días del postoperatorio y su frecuencia es tres veces superior a la de la población adulta (5). La segunda complicación más frecuente es la estenosis arterial. Ambas cursan con una elevada morbimortalidad y pueden repercutir gravemente en la función del injerto.

En las formas precoces la causa suele ser un problema técnico (diferencias de calibre entre vasos de donante y receptor), mientras que en las formas tardías la etiología es menos clara y se postula una causa inmunológica. La mayoría de las estenosis de la AH son anastomóticas, aunque aproximadamente un 30% se encuentran a distancia de la conexión quirúrgica y, se cree, que están relacionadas con el traumatismo del clampaje quirúrgico.

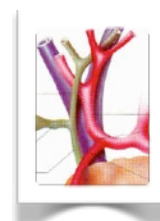
Su incidencia ha disminuido en los últimos años y en series recientes (Kyoto. Louvain) se describe una incidencia entre el 1- 4%, siendo más frecuente en los injertos tipo SPLIT o donante vivo (5,9).

La forma de presentación clínica es variable pudiendo debutar de forma aguda con necrosis o fallo agudo del injerto o manifestándose a largo plazo en forma de colangiopatía.

Conviene recordar aquí que la vía biliar se nutre exclusivamente de la AH, por lo que cualquier alteración arterial puede repercutir en el árbol biliar. Alrededor de un 60% de las estenosis de la arteria hepática se acompañan de algún tipo de lesión biliar (estenosis, fuga, etc.).

La detección precoz de una trombosis o estenosis arterial mediante ecografía doppler requiere reintervención inmediata para restablecer el flujo arterial y frente al fracaso de este tratamiento o deterioro progresivo de la función hepática está indicado el trasplante. El fallo hepático fulminante como consecuencia de una complicación arterial es indicación de trasplante inmediato. Otra terapia efectiva de las estenosis es la angioplastia transluminal o en el caso de las trombosis la trombolisis percutánea.

1.3.1.2. PORTALES.



La trombosis de la vena porta tiene una incidencia entre 5-10% **(5)**. Es más común en pacientes con hipoplasia de la vena porta, hallazgo característico de la AVB, y en aquellos pacientes con hipertensión portal (HTP) severa que presentan colaterales sistémicas de gran tamaño que “roban” flujo al territorio portal. Su forma precoz se manifiesta habitualmente como una disfunción grave del injerto, similar al de las arteriales, mientras que las formas tardías tienen una clínica más insidiosa con desarrollo progresivo de HTP **(11)**.

Las estenosis de la vena porta son menos frecuentes y se manifiestan de forma más tardía.

El tratamiento de la trombosis portal aguda consiste en la trombectomía quirúrgica o el trasplante, ambos asociados a una morbilidad elevados. Algunas formas de estenosis tardías pueden no requerir tratamiento. En nuestro centro se ha descrito recientemente una nueva técnica llamada “No-Touch hilum technique” que consiste en colocar un catéter en una vena tributaria de la vena mesentérica superior de forma quirúrgica a través del cual se puede realizar trombolisis, dilatación de estenosis y/o embolización de colaterales portosistémicas **(12)**. El catéter se retira al cabo de una semana y entre sus ventajas destacan que es una técnica menos invasiva que la cirugía

convencional, permite realizar procedimientos repetidos en los primeros días donde la incidencia de re-trombosis es más elevada y no manipula el hilio hepático lo que significa menos requerimientos de derivados sanguíneos.

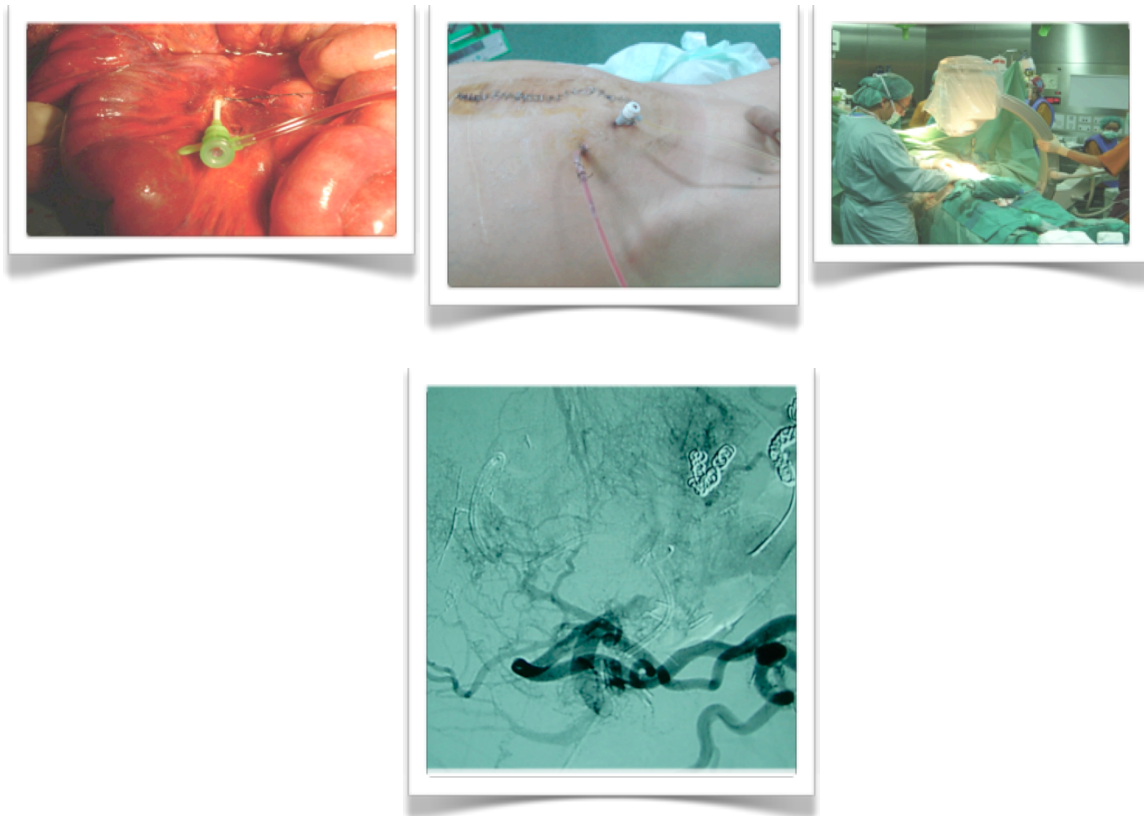
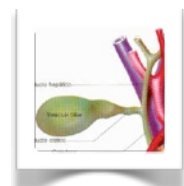


Figura 5. “ No-Touch” hilum technique.

Es de destacar que en los últimos años la prevalencia de complicaciones portales y arteriales se ha invertido, siendo en el periodo actual más frecuentes las complicaciones portales.

1.3.1.3. BILIARES.



Las complicaciones biliares aparecen aproximadamente en un 20-30 % de los

pacientes pediátricos y su incidencia es mayor en los injertos parciales y en el donante vivo **(5,8)**. A pesar de los avances técnicos sigue siendo una complicación que preocupa al cirujano por la alta tasa de morbilidad que conllevan. En el TH pediátrico el tipo de anastomosis biliar más frecuente es la colédoco-yeyunostomía en Y de Roux.

Las complicaciones biliares se dividen en precoces y tardías.

A. PRECOCES.

Las complicaciones biliares precoces más frecuentes son la fuga biliar y el biloma. Lo más frecuente es que las fugas se originen en la zona de la anastomosis o en la superficie de corte en los injertos parciales. Una vez diagnosticadas es preciso descartar que se trate de complicaciones secundarias a una lesión arterial ya que, como hemos mencionado anteriormente, la vía biliar se nutre exclusivamente de la AH. Si se detecta una lesión arterial el tratamiento irá encaminado a resolver la complicación arterial. En caso contrario, el tratamiento será conservador o quirúrgico dependiendo del volumen de la pérdida biliar y de la severidad de la manifestación clínica.

B. TARDÍAS.

La otra modalidad de complicación biliar tras el TH es la estenosis y habitualmente aparece en fases tardías, aunque puede aparecer en cualquier momento de la evolución. Al igual que en las fugas biliares la tarea inicial consiste en descartar una complicación arterial. Clínicamente se manifiestan como un síndrome colestásico progresivo. El diagnóstico se realiza inicialmente con ecografía y se completa con colangiografía. La mayoría de estas estenosis se tratan en la actualidad mediante dilatación percutánea por ser la técnica menos invasiva **(13)**. Sin embargo, estudios recientes **(14)** cuestionan la eficacia de las dilataciones recurrentes por su escaso éxito y recomiendan el tratamiento quirúrgico de forma inicial.

1.3.2. COMPLICACIONES INMUNOLÓGICAS.

1.3.2.1. RECHAZO.

a. AGUDO.

El rechazo agudo afecta aproximadamente al 40 % de los receptores de TH y aparece con más frecuencia en el primer mes tras el trasplante, aunque pueden aparecer en cualquier momento de la evolución. Se sospecha ante una disfunción hepática en ausencia de complicaciones anatómicas y se confirma mediante la realización de una biopsia hepática que evidencia infiltrado portal predominantemente linfocitario con lesiones de endotelitis en las ramas venosas y/o ductulitis del canalículo biliar **(5)**. La severidad histológica de rechazo se gradúa siguiendo el esquema de Banff. Una vez confirmada la sospecha de rechazo se debe iniciar terapia con bolus de corticoides y aumento de la inmunosupresión de base **(15)**. Los casos de rechazo corticorresistente se pueden tratar modificando la pauta inmunosupresora y/o añadiendo anticuerpos monoclonales. El uso de tacrolimus ha disminuido los episodios de rechazo corticorresistente **(9)**. En periodos tardíos una de las causas más frecuentes de rechazo agudo en pacientes adolescentes es la no-adherencia al tratamiento inmunosupresor.

b. CRÓNICO.

El rechazo crónico es menos frecuente que el agudo y la clínica es más insidiosa. Frecuentemente se manifiesta como una colestasis progresiva. Al igual que en el rechazo agudo es preciso descartar la no-adherencia al tratamiento como causa principal. En pacientes en tratamiento con ciclosporina se recomienda el cambio a tacrolimus que en ocasiones mejora el cuadro e incluso puede revertir el rechazo. El diagnóstico de confirmación se realiza también con biopsia hepática que evidencia

ductopenia que afecta al menos un 50% de los espacios porta y obstrucción de las ramas arteriolares de mediano y gran calibre. En caso de no responder a la modificación de la pauta inmunosupresora serán candidatos a retrasplante.

1.3.2.2. SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO.

Sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en los receptores pediátricos. La incidencia descrita está alrededor de un 6-20% y es mayor que en la población adulta trasplantada (9,16). Se trata de una proliferación anormal de linfocitos B inducida por el VEB en pacientes inmunodeprimidos que no son capaces de eliminar esta infección. El VEB es el factor etiológico principal, aunque no el único. Su diagnóstico en ocasiones es difícil ya que aparece en fases tardías cuando los controles de los pacientes son más espaciados y además la sintomatología es altamente inespecífica (fiebre, hiporexia, dolor abdominal, adenopatías, etc.). Uno de los principales factores de riesgo es la seronegatividad del receptor con un donante positivo. Estos pacientes requieren una monitorización estrecha de la infección del VEB y tratamiento antiviral si existe viremia en sangre. El diagnóstico es citogénético y el tratamiento es controvertido, aunque en la mayoría de los casos consiste en la retirada o disminución de la inmunosupresión y, en los casos considerados malignos, además se añade quimioterapia (16). La introducción reciente del anticuerpo monoclonal anti-CD 20 Rituximab se ha mostrado efectivo.

1.3.3. COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

Las complicaciones cardiovasculares en pacientes trasplantados constituyen una de las principales causas de morbimortalidad a largo plazo y se relacionan en su mayor parte con la medicación inmunosupresora, sobre todo con los inhibidores de la calcineurina y los esteroides (17,18). A pesar

de que los niños, debido a su mayor esperanza de vida tras el trasplante, están sometidos durante más tiempo a la inmunosupresión que la población adulta la incidencia de complicaciones cardiovasculares parece ser menor.

Las complicaciones metabólicas como la HTA, DM, hiperlipemias y obesidad son frecuentes tras el trasplante de órganos. Es de destacar que los principales factores de riesgo para la aparición de enfermedad cardiovascular tras el trasplante son la presencia de enfermedad previa al trasplante y la edad avanzada, ambos no presentes en la gran mayoría de los niños trasplantados.

En el momento actual no existen estudios de un periodo suficientemente largo que permiten establecer una relación entre los factores de riesgo y la aparición de enfermedad cardiovascular establecida ni la evolución a largo plazo de estos pacientes.

1.3.4. FALLO PRIMARIO DEL INJERTO.

Se trata de una complicación muy grave que consiste en la insuficiencia hepática aguda desde el mismo momento del implante y se caracteriza por ser una lesión irreversible. La etiología se ha relacionado con lesiones de preservación, tiempo de isquemia, edad del paciente, factores del donante (esteatosis, diabetes insípida, etc.) y factores del receptor (IR, encefalopatía, etc.).

Clínicamente estos pacientes se presentan con una inestabilidad hemodinámica desde inmediatamente después del trasplante, asociado a colestasis y coagulopatía. Tanto las enzimas hepáticas como los parámetros de colestasis se encuentran elevados. Desgraciadamente el tratamiento en la mayoría de los casos es el retrasplante urgente.

2. REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA.

2.1. ESTADO ACTUAL DEL TH PEDIÁTRICO.

En la actualidad el TH se considera el tratamiento de elección para aquellos pacientes con hepatopatías agudas y crónicas cuando se han agotado otras medidas terapéuticas y cuando la esperanza de vida estimada sea inferior a la que se prevea con el trasplante (17).

Uno de los aspectos que sigue limitando más el TH, sobretodo en la edad pediátrica es la escasez de donantes, incluso en España donde el número de donantes es elevado. Desde el año 1992, España ostenta la mayor tasa de donación mundial y esta tasa ha experimentado un crecimiento constante desde entonces. A pesar de ello sigue habiendo un importante desequilibrio entre la oferta de donantes y la demanda de órganos, aumentando así los pacientes en lista de espera. Con el objetivo de optimizar la utilización de hígados donantes en el trasplante pediátrico se propusieron varias estrategias que en la actualidad son de uso habitual:

a. **TH reducido:** es una técnica descrita por Bismuth y Houssin en 1984 (2,19,20). En España se realizó el primer TH con injerto reducido en el Hospital Valle d'Hebron en 1987 en un niño.

Consiste en la reducción ex situ del hígado donante para así obtener un injerto para un receptor pediátrico (habitualmente el segmento lateral izquierdo-II,III- o el lóbulo izquierdo completo II,III y IV) a partir de un donante de peso superior.

b. **TH de donante vivo:** fue intentado por primera vez en Brasil por



Raia y colaboradores en 1988 y tuvo éxito en 1989 por Strong y colaboradores en Australia. El TH de donante vivo se ha desarrollado principalmente en Japón donde no se admitía la muerte cerebral como indicativo de fallecimiento del individuo. La aparición en España de los programas de Trasplante hepático de donante vivo (THDV) ha permitido disminuir la mortalidad de pacientes pediátricos en lista de espera, sobretodo en aquellos cuya indicación de trasplante es un tumor hepático maligno. Se trata de una técnica quirúrgica compleja que está relacionada no solamente con un mayor número de complicaciones técnicas, sino que también expone a un riesgo a un individuo sano (21). Habitualmente se utiliza el lóbulo hepático izquierdo (segmentos II,III y IV) de un donante adulto emparentado para implantar en un receptor pediátrico (22).

c. TH SPLIT: apareció a principios de los años noventa y consiste en dividir el injerto hepático para poder ser utilizado en dos receptores. Técnicamente es un procedimiento complejo que requiere un cirujano experto. Se puede realizar de dos formas: división *in situ* del parénquima hepático en la cual se realiza toda la partición intracorpórea y la división *ex situ* en la que la partición hepática se realiza en la cirugía de banco. Se obtiene así un segmento lateral izquierdo que se utiliza mayoritariamente en un niño, y un injerto derecho que se implanta a un receptor adulto (2,23,24,25).

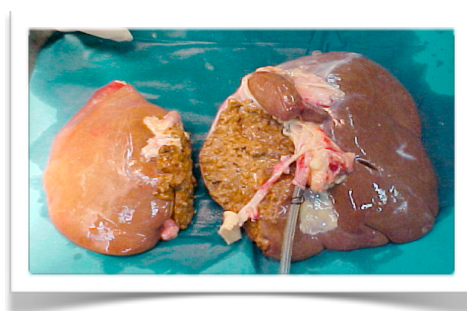


Figura 4. TH SPLIT: división ex - situ.

Todas estas estrategias tiene como finalidad aumentar el “pool” de donantes y así reducir la mortalidad en lista de espera. Sin embargo se han asociado a un porcentaje no despreciable de complicaciones asociados a la técnica quirúrgica, aunque series recientes indican que en manos expertas, la incidencia de complicaciones es similar a las que aparecen con el injerto completo.

En los últimos años se han perfeccionado las técnicas quirúrgicas, disminuyendo así las complicaciones técnicas asociadas al trasplante, y los regímenes de inmunosupresión reduciendo la incidencia de rechazo tanto agudo como crónico. Todo esto contribuye a su vez a una mejora en la supervivencia global. Los pacientes con colestasis o enfermedades metabólicas son los que presentan una mayor supervivencia.

Con la mejora en el pronóstico de TH se han expandido también las indicaciones, ofreciendo nuevas expectativas en patologías que antes eran consideradas fatales. Una de las indicaciones quizás más “recientes” son las enfermedades metabólicas sin cirrosis (por ejemplo la enfermedad de jarabe de Arce).

El éxito del TH como terapéutica en niños con enfermedades hepáticas que antes conducían a la muerte es indiscutible. Sin embargo estos niños siguen requiriendo cuidados de por vida. La utilización prolongada de drogas inmunosupresoras conlleva una serie de riesgos que además son mayores en la población pediátrica por su mayor esperanza de vida tras el trasplante. En adultos, existe una elevada incidencia de complicaciones cardiovasculares que constituyen un factor importante de morbilidad. En la población pediátrica la enfermedad maligna de novo y la insuficiencia renal (IR) son, probablemente, las complicaciones más serias en el seguimiento a largo plazo. Su detección temprana es difícil ya que aparecen en periodos tardíos cuando, en la medida en

que los pacientes están estables, los controles son más espaciados.

Así como la toma de drogas inmunosupresoras constituyen un problema a largo plazo, el caso contrario (la no toma mayoritariamente por la “ no-adherencia” al tratamiento) puede tener efectos devastadores como la pérdida del injerto por rechazo crónico con la consiguiente necesidad de retrasplante. La edad adolescente y la de adulto joven son los periodos que conllevan un mayor riesgo de incumplimiento terapéutico.

2.2. FUTURO DEL TH PEDIÁTRICO.

Mirando hacia el futuro debemos plantearnos: ¿ como mejorar el éxito ya logrado?

En primer lugar debería ser un objetivo primordial lograr la inmunotolerancia y así hacer frente a la preocupación de los efectos secundarios de la inmunosupresión a largo plazo. Es un hecho conocido que el TH en especies animales como el cerdo y entre ciertas combinaciones de ratas y ratones puede realizarse sin inmunosupresión . Esta observación experimental en animales y la posibilidad de retirar completamente los fármacos inmunosupresores en grupos de pacientes seleccionados con TH nos ha permitido descubrir que el hígado es un órgano inmunológicamente privilegiado y que es posible mantener a algunos receptores de TH sin inmunosupresión sin que aparezcan signos de rechazo. Deberíamos ser capaces de medir la inmunoreactividad del receptor con el fin de identificar a estos pacientes que podrían beneficiarse de la retirada de los fármacos inmunosupresores. Mientras tanto las pautas de inmunosupresión deben ser de cada vez más individualizadas a las circunstancias del paciente trasplantado **(2,26)**.

En segundo lugar deberemos ser capaces de buscar soluciones a la escasez de donantes aumentando el uso de hígados de SPLIT o donante vivo, y a su vez potenciar nuestro sistema de donación ya existente, tal vez por medios más innovadores (22).

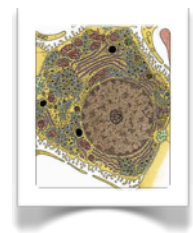
Las técnicas quirúrgicas deberían perfeccionarse para reducir así al máximo las complicaciones y a su vez se deberían potenciarse aquellas técnicas menos invasivas (como la radiología intervencionista en el tratamiento de las estenosis de la vena porta o vía biliar) para el tratamiento de éstas.

Es recomendable prestar especial atención a la educación sanitaria de nuestros pacientes trasplantados, dado que, el periodo de transición de la adolescencia a la edad adulta ha demostrado ser la etapa de mayor riesgo de no-adherencia al tratamiento.

Nuestro objetivo final será lograr la mayor calidad de vida posible para estos pacientes, logrando que su desarrollo tanto físico como mental sea lo más parecido posible al de un niño sano.

2.3. NUEVAS ALTERNATIVAS AL TH E INVESTIGACIÓN FUTURA.

2.3.1. TRASPLANTE DE HEPATOCITOS.



El trasplante de hepatocitos nace de la necesidad de buscar una solución a la escasez de órganos. Se basa en trasplantar células hepáticas totalmente diferenciadas, hepatocitos, que se obtienen a partir un hígado donante cadáver (que suele ser desechado para trasplante), en el hígado o el bazo del receptor. Estas células han de estar presentes en una cantidad suficiente para sobrevivir y restaurar las funciones del hígado.

Los hepatocitos se aíslan a partir de un hígado donante mediante la técnica de digestión enzimática con colagenasa. Tras el aislamiento las células pueden congelarse o infundirse en fresco y se perfunden posteriormente a través de la vena porta o directamente en el bazo.

La primera demostración de que el trasplante de hepatocitos aumenta la supervivencia de ratas con insuficiencia hepática aguda grave se realizó por Sutherland y col. en 1977. Uno de los primeros trasplantes de hepatocitos en humanos se realizó en 1998 a una niña de 9 meses con una enfermedad de Crigler-Najar cuya actividad enzimática permanecía estable a los 9 meses. Desde entonces varios grupos han confirmado este hallazgo, pero aún no es una técnica estandarizada pues los resultados hasta ahora son pobres.

Esta técnica tiene su principal indicación en pacientes con fallo hepático agudo, como puente al TH, y en pacientes con errores congénitos del metabolismo. Otra indicación es la descompensación aguda en un paciente cirrótico, previamente al TH **(27,28)**.

Las ventajas son la mayor facilidad técnica (no anastomosis vasculares), se pueden conseguir varios trasplantes a partir de un solo donante, la inmunomodulación es más sencilla y además las células se pueden mantener congeladas, lo que permite realizar la infusión de forma diferida.

Las principales limitaciones residen en el rendimiento de la técnica de aislamiento, el mantenimiento de las células (criopreservación), la identificación de los hepatocitos más eficaces y el desarrollo de pautas de profilaxis de rechazo. Las complicaciones, a pesar de ser menos frecuentes que en el TH son graves y las más importantes son la infección y la trombosis portal. Además la infusión en la arteria esplénica puede ocasionar complicaciones pulmonares como la embolia pulmonar.

En el año 2006 la ciudad de Valencia acogió el Primer Congreso Europeo de Trasplantes de Hepatocitos Humanos en el que un total de 100 expertos —80 de ellos de fuera de nuestro país— analizaron las actuales y previsibles indicaciones clínicas del trasplante celular hepático. El primer trasplante hepático celular en España se realizó en el Hospital La Fe de Valencia a una niña de 12 años con un déficit metabólico.

2.3.2. XENOTRASPLANTE DE ÓRGANOS.

El xenotrasplante implica el trasplante de órganos entre especies filogenéticamente distintas. Esta idea surgió hace ya casi un siglo. Los primeros experimentos con xenotrasplantes se realizaron en los años sesenta. Starzl realizó 3 xenotrasplantes de hígado de chimpancé, con una supervivencia de injertos entre 1 y 14 días. Unos diez años más tarde, coincidiendo con el éxito del alotrasplante la investigación en este campo se paró. En los últimos años el incremento de pacientes en lista de espera ha provocado de nuevo el desarrollo de múltiples programas que evalúan la posibilidad del xenotrasplante y su aplicabilidad en humanos (29).

Sin embargo aún estamos lejos de alcanzar esta meta y para ello debemos superar las principales barreras del xenotrasplante: el rechazo, la barrera fisiológica y la xenozoonosis.



Figura 5. Xenotrasplante.

3. HIPÓTESIS.

Los portadores de un injerto hepático trasplantados en edad pediátrica y con más de 20 años de seguimiento presentan menos efectos adversos derivados de la inmunosupresión a largo plazo, en comparación con la población adulta trasplantada, por presentar menos comorbilidad.

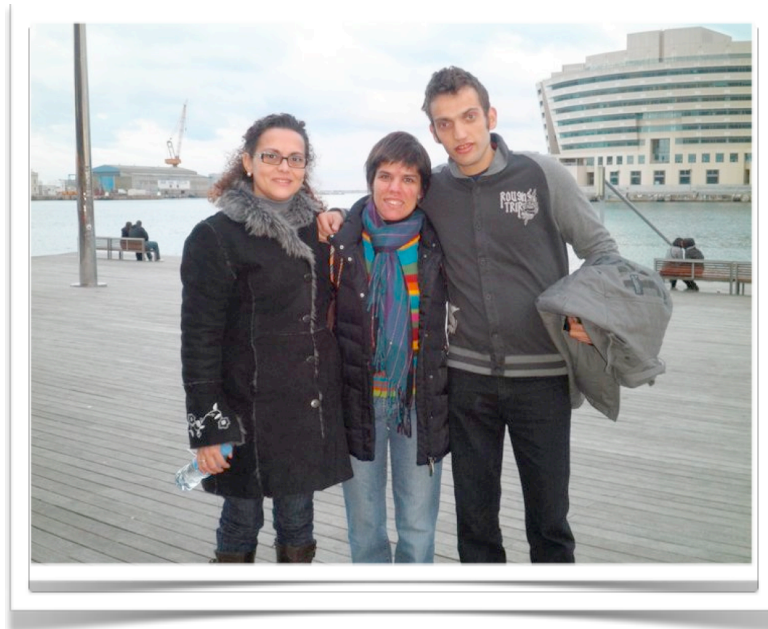


Figura 6. Pacientes trasplantados después de 20 años.

4. OBJETIVO DEL TRABAJO.

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL.

El objetivo de este trabajo es evaluar el estado actual de los portadores de un injerto hepático trasplantados en edad pediátrica con más de 20 años de seguimiento. Se pretenden analizar los efectos adversos de la inmunosupresión a largo plazo y la adaptación social de este grupo de pacientes.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Determinar la incidencia de :
 - complicaciones quirúrgicas, médicas e inmunológicas
 - tumores de novo
 - infección por VHC
- Analizar la terapia inmunosupresora utilizada y sus resultados

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional de pacientes trasplantados hepáticos en edad pediátrica (< 16 años) en el HVB con más de 20 años de seguimiento. Los datos se han obtenido mediante revisión de historias clínicas y entrevista telefónica con los pacientes y sus familiares.

Se han tenido en cuenta los últimos datos analíticos y anatomopatológicos.

VARIABLES ANALIZADAS:

1. Complicaciones:
 - a. Quirúrgicas (biliarias, arteriales y portales)
 - b. Inmunológicas (rechazo agudo y crónico, síndrome linfoproliferativo)
 - c. Médicas (HTA, DM, hiperuricemia, hiperlipemias y complicaciones hematológicas)
2. Función hepática y renal actual.
3. Inmunosupresión inicial y actual.
4. Datos antropométricos (peso, altura e IMC).
5. Infección por VHC (ya que se trata de pacientes trasplantados en la era pre-screening del VHC).
6. Adaptación social: datos obtenidos mediante entrevista telefónica de los pacientes y familiares (*cuestionario anexo 1*).

Datos antropométricos.

El IMC se calculó en todos los pacientes mediante la fórmula siguiente:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso}(kg)}{\text{altura}^2(m)}$$

Los resultados se interpretaron de la forma siguiente:

- valores 20-25: peso ideal
- valores 25-30: sobrepeso
- valores 30-35: obesidad leve
- valores 35-40: obesidad moderada
- valores >40: obesidad mórbida

Datos analíticos.

- **Función renal:** se evaluó con el Filtrado Glomerular (FG) estimado a partir de la creatinina sérica (mg/dL) mediante la fórmula CKD-EPI (teniendo en cuenta: edad, sexo, raza y creatinina sérica). Se consideró disfunción renal valores de FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m².
- **Hipercolesteronemia:** se consideró si los niveles de colesterol sérico eran mayores de 220 mg/dl, nivel a partir de cual iniciamos tratamiento médico.
- **Hipertrigliceridemia:** se consideró si los niveles de triglicéridos eran mayores a 200 mg/dL, nivel a partir de cual iniciamos tratamiento médico.
- **Anemia:** se consideró si la hemoglobina era menor de 10 g/dL.
- **Leucopenia:** se consideró si el número de leucocitos era menor de 4,1x10⁹/L.
- **Plaquetopenia:** se consideró si el número de plaquetas eran menores de 149x10⁹/L.
- **Hiperuricemia:** se consideró si los niveles de ácido úrico sérico eran mayores de 5,3 mg/dL, nivel a partir de cual iniciamos tratamiento médico.

Complicaciones médicas.

· **HTA:** definida como la presencia de una tensión arterial mayor de 140/90 o pacientes que recibían tratamiento.

· **DM:** se diagnosticó en aquellos pacientes que cumplían alguno de estos 3 criterios lo que debía ser confirmado en otra oportunidad para asegurar el diagnóstico.

a. Glicemia (en cualquier momento) ≥ 200 mg/dl, asociada a síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, bajada de peso)

b. Dos o más glicemias ≥ 126 mg/ dl

c. Respuesta a la sobrecarga a la glucosa alterada con una glicemia a los 120 minutos post sobrecarga ≥ 200 mg/dl.

Rechazo agudo.

Ante la sospecha clínica y/o analítica (elevación de transaminasas y/o enzimas canaliculares) de rechazo se realizó biopsia hepática siempre que fue posible para diagnóstico anatomopatológico. La severidad histológica del rechazo se graduó siguiendo el esquema de Banff (que clasifica el rechazo celular agudo en: indeterminado, leve o grado I, moderado o grado II y severo o grado III). El tratamiento se realizó con bolus de corticoides en todos los casos. Los rechazos corticorresistentes se trataron modificando la pauta inmunosupresora.

Síndrome linfoproliferativo.

Se sospechó en niños con alguna de las siguientes manifestaciones: fiebre, decaimiento, hiporexia, masa abdominal, adenopatías, pérdida de peso o síntomas gastrointestinales entre otros. En todos los pacientes se realizó diagnóstico mediante biopsia. Todos los casos se trataron con reducción o

retirada de la inmunosupresión y en los casos considerados linfomas malignos se añadió quimioterapia. Ninguno de los pacientes se trató con rituximab (anti-CD 20) porque en esa época aún no se había desarrollado el fármaco.

Inmunosupresión inicial.

Entre 1985 y 1995 la inmunosupresión inicial se realizó en todos los pacientes con ciclosporina asociada a esteroides. La dosis de ciclosporina se ajustó para llegar a niveles de 250-300 mg/L en el primer mes, 200-250 mg/L hasta el tercer mes, 150-200 mg/L desde el cuarto mes al doceavo y posteriormente se mantenían niveles entre 100 y 150 mg/L. La retirada de los esteroides se realizó progresivamente durante los primeros 6 meses post-trasplante.

Técnica quirúrgica estándar.

a. Hepatectomía en el receptor.

La intervención se realizó con una laparotomía subcostal con prolongación hacia el xifoides (incisión en mercedes). Tras liberar el hígado de adherencias y ligamentos suspensorios se disecó el hilio hepático y se realizó la hepatectomía del injerto sin preservar la cava retrohepática (técnica clásica).

b. Implante en el receptor.

Se realizó en primer lugar la anastomosis de la vena cava suprahepática e infrahepática del injerto a las del receptor. En segundo lugar se realizó la reconstrucción portal con anastomosis termino-terminal entre las portas del donante y receptor. La anastomosis arterial de elección fué la anastomosis termino-terminal entre el tronco celíaco del donante y la arteria hepática del receptor, aunque dependiendo del tamaño de los vasos y las variaciones anatómicas esta técnica se modificó y en ocasiones se utilizaron injertos arteriales. La anastomosis biliar se realizó por lo general

mediante hepaticoyeyunostomía y con anastomosis colédoco-coledocal termino-terminal en niños mayores que preservaban la vía biliar.

Estadística.

El análisis estadístico se ha realizado con SPSS versión 15.0.

5. RESULTADOS.

Desde que se realizó el primer trasplante hepático pediátrico en 1985 hasta el año 2010 en nuestro centro se han realizado un total de 247 trasplantes hepáticos pediátricos en 204 pacientes.

Un total de 27 pacientes tienen un seguimiento de más de 20 años (15 varones y 12 mujeres). La mediana de edad al trasplante fue de 6,4 años (r: 1,1-15,3) y la mediana de peso de 17,9 kilogramos (r:7-60).

La media de edad actual actual es de $28,8 \pm 4,80$ años. Si dividimos a los pacientes por grupo de edad el 22,2% (6) están entre 20 y 25 años, el 44,4% (12) entre 25 y 30 y el 33,3% (9) tiene más de 30 años.

La mediana de seguimiento ha sido de 22 años (r: 20-25).

El seguimiento se lleva a cabo en el Hospital Valle d'Hebron en 13 pacientes (48,1%) y en otros centros en 14 pacientes (52,9%).

La pauta de inmunosupresión inicial fue de ciclosporina y esteroides en todos los casos.

5.1. INDICACIONES.

En cuanto a las indicaciones, difieren de forma importante a las indicaciones de trasplante en la población adulta. El grupo de enfermedades más importantes lo constituyen las enfermedades colestásicas y entre ellas la atresia de vías biliares (AVB) ha sido la indicación más frecuente en 14 pacientes (51,85%). El segundo lugar lo ocupan las enfermedades metabólicas y entre ellas la glucogenosis fue la indicación más frecuente en nuestra serie en 5 pacientes. Otras indicaciones fueron: cirrosis postnecrótica (1), enfermedades autoinmunes (2) y hepatitis fulminante por ingesta de Amanita Phalloides (1).

Indicaciones	Frecuencia
AVB	14
Enfermedad de Byler	1
Déficit alfa 1 antitripsina	1
Glucogenosis	5
Tirosinemia	1
Colesterosis	1
Cirrosis postnecrótica	1
Enfermedades autoinmunes	2
Hepatitis fulminante	1
Total	27

TABLA 1. Indicaciones de trasplante hepático.

5.2. TÉCNICA.

El tipo de injerto fue completo en todos los pacientes excepto en uno que se realizó un reducido-segmentario y que además fue el primero en España en 1987.

5.3. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.

Hemos dividido las complicaciones quirúrgicas en precoces y tardías según si han ocurrido en el primer año post-trasplante o más allá del año de seguimiento.

	Tipo	Frecuencia	
		< 1 año	> 1 año
Complicaciones quirúrgicas	Vía biliar	3 (11,1%)	6 (22,2%)
	Arteriales	0	0
	Portales	0	2 (7,4%)

Tabla 2. Complicaciones quirúrgicas.

5.3.1. VÍA BILIAR.

Se han observado 3 complicaciones biliares precoces (11,1%): dos dehiscencias de sutura que requirieron de reintervención y una estenosis de la vía biliar que se trató con dilatación percutánea. Complicaciones tardías de vía biliar hubo en 6 pacientes (22,2%) y todas ellas fueron estenosis. Estos pacientes se trataron todos con dilatación percutánea excepto uno por tratarse de una estenosis de la vía biliar intrahepática.

5.3.2. ARTERÍA HEPÁTICA.

No hemos observado complicaciones arteriales ni precoces ni tardías en nuestra serie. Muy probablemente esta observación se debe a un sesgo de selección, dado que los pacientes con este tipo de complicaciones precoces no sobreviven.

5.3.3. VENA PORTA.

No hubo complicaciones precoces portales, posiblemente por la misma razón que en el caso de las

arteriales. Complicaciones tardías hubo en 2 pacientes (7,4%): una trombosis de la vena porta que se diagnosticó los 15 años del trasplante y una estenosis, diagnosticada a los 17 años y que se trató con éxito mediante angioplastia y embolización de las colaterales.

5.4. COMPLICACIONES INMUNOLÓGICAS.

5.4.1. RECHAZO.

La incidencia de rechazo agudo fue del 59% (16 pacientes), siendo el más tardío diagnosticado a los 19,2 años post-trasplante. De estos 16 pacientes 15 (55 %) presentaron el primer episodio de rechazo durante el primer año post-trasplante. Doce pacientes (44%) han presentado más de un episodio de rechazo agudo.

Rechazo crónico han presentado 9 pacientes (33,3%).

- 2 han requerido retrasplante por el rechazo crónico a los 5 y 12 años del primer trasplante. En uno de estos dos pacientes el rechazo crónico apareció en el contexto de tratamiento de un linfoma por el cual se suspendió el tratamiento inmunosupresor.

- 2 pacientes han revertido el rechazo crónico con el cambio de tratamiento inmunosupresor y en la actualidad tienen una función hepática normal y una biopsia que no revela signos de rechazo.

- los 5 pacientes restantes presentan una elevación leve de la GGT y 2 de ellos tiene una AST elevada.

5.4.2. ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA.

La incidencia global de SLP fue de un 11,1 %. Se han diagnosticado dos linfomas de Burkitt ,a los 4

y 6 años post-trasplante respectivamente, y un linfoma no Hodgkin a los 5 años post-trasplante. En todos los casos la medida inicial de tratamiento fue la retirada total de la inmunosupresión. Dado que los tres casos eran linfomas considerados malignos se añadió también quimioterapia. Un paciente presentó un rechazo crónico como consecuencia de la retirada de la inmunosupresión requiriendo un retrasplante a los 5 años.

Todos los casos remitieron con la retirada de la inmunosupresión y la quimioterapia. No hubo casos de recidiva.

Tipo	Frecuencia
Linfoma	1 (3,7%)
Linfoma de Burkitt	2 (7,4%)
Total	3 (11,1%)

Tabla 3. Incidencia enfermedad linfoproliferativa

5.5. COMPLICACIONES MÉDICAS.

5.5.1. CARDIOVASCULARES Y METABÓLICAS.

En cuanto a las complicaciones médicas y haciendo referencia a las cardiovasculares y metabólicas cabe destacar que solamente 5 pacientes (18,5%) tienen HTA. Solo 1 paciente ha desarrollado (3,7%) diabetes mellitus y actualmente está en tratamiento con antidiabéticos orales con buen control. La incidencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia es de 7,4 % y 11,1% respectivamente.

Hiperuricemia presentan 13 pacientes (48%) y todos ellos están en tratamiento con alopurinol. Excepto un paciente, que ha tenido varias crisis de gota, ninguno de los pacientes con hiperuricemia

ha presentado manifestaciones clínicas.

Tipo	Frecuencia
HTA	5 (18,5%)
Diabetes mellitus	1 (3,7%)
Hipercolesterolemia	2 (7,4%)
Hipertrigliceridemia	3 (11,1%)
Hiperuricemia	13 (48%)

Tabla 4. Complicaciones cardiovasculares y metabólicas.

5.5.2. HEMATOLÓGICAS.

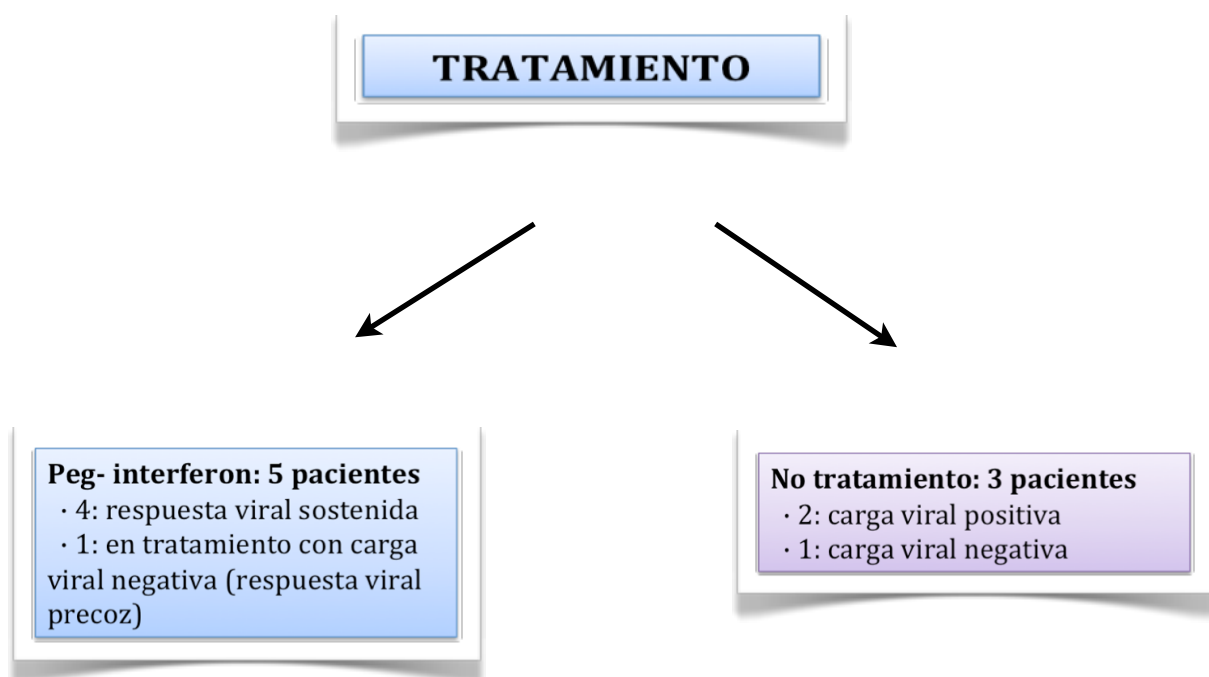
La incidencia de complicaciones hematológicas fue del 18,5% (5 pacientes). Un paciente presentaba anemia (3,7%) y dicha anemia era secundaria a metrorragias de repetición. Dos pacientes presentaban leucopenia y anemia (7,4%) y 2 pancitopenia (7,4%). De los 5 pacientes con complicaciones hematológicas 3 tienen glucogenosis como enfermedad de base.

Tipo	Frecuencia
Anemia	1 (3,7%)
Leucopenia + anemia	2 (7,4%)
Pancitopenia	2 (7,4%)
Total	5 (18,5)

Tabla 5. Complicaciones hematológicas.

5.5.3. INFECCIÓN VHC POST-TRASPLANTE.

La incidencia de infección por el VHC post-trasplante es de 29 % (total de 8 pacientes). Se trata de infecciones de novo en todos los casos y son de la etapa pre-screening. Cinco pacientes han recibido tratamiento con PEG-interferón: 4 presentan una respuesta viral sostenida y 1 está en tratamiento en la actualidad y ha presentado una respuesta viral precoz. Tres pacientes no han recibido tratamiento y de estos 2 presentan una carga viral positiva y uno negativa. Es decir, que globalmente de 8 pacientes infectados en la actualidad 6 tienen una carga viral negativa y uno de ellos no ha recibido tratamiento.



De los pacientes que no se trataron : dos presentaban contraindicación por enfermedad neurológica y uno por rechazo crónico.

5.6. INMUNOSUPRESIÓN ACTUAL.

En 22 de 27 pacientes (88 %) se cambió la inmunosupresión de la pauta inicial que llevaban de ciclosporina y esteroides. En la actualidad el 74% está en monoterapia siendo el fármaco más frecuente el tacrolimus en 11 pacientes. El 26% están con doble terapia siendo la asociación más frecuente tacrolimus y micofenolato.

El cambio de inmunosupresión fue motivado en la mayoría de los pacientes por efectos secundarios cosméticos, rechazo crónico o disfunción renal.



Figura 7. Paciente con hipertrichosis por ciclosporina.

El micofenolato de mofetilo y los inhibidores de la m- TOR han tenido su principal indicación en pacientes con insuficiencia renal.

Ningún paciente está en tratamiento con esteroides en el momento actual.

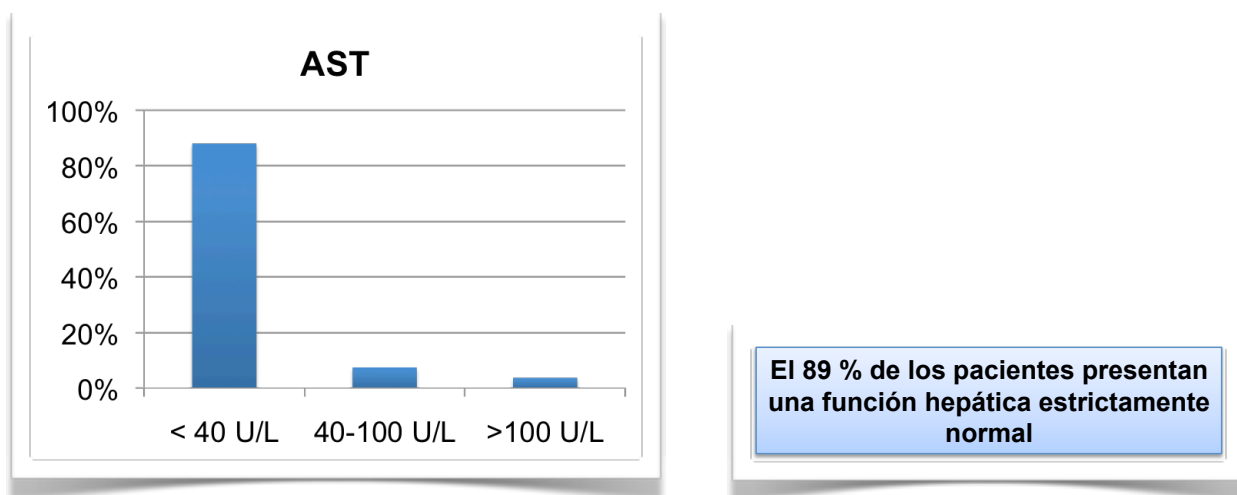
Dos pacientes no han presentado adherencia al tratamiento.

	Tipo	Frecuencia
Monoterapia (74%)	Tacrolimus	11
	Ciclosporina	5
	mTOR	2
	Micofenolato	2
Doble terapia (28%)	Ciclosporina + micofenolato	1
	Tacrolimus + micofenolato	4
	Rapamicina + micofenolato	1
	Tacrolimus + everolimus	1

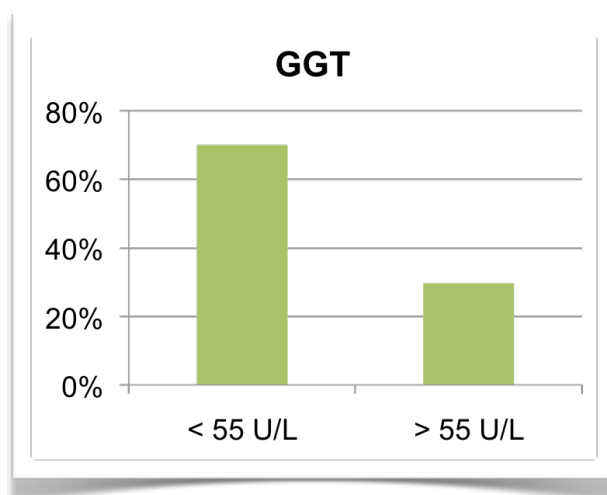
TABLA 4. Inmunosupresión actual.

5.7.FUNCIÓN HEPÁTICA ACTUAL.

Es de destacar que 24 de 27 pacientes, que corresponden al 89% , presentan una AST normal. La mediana de AST es de 25,50 (14-140). Solo un paciente presenta una AST mayor de 100 U/L. La GGT está elevada (> 55 U/L) en 8 pacientes que corresponde a un 29,6%. De estos 8 pacientes 4 tienen rechazo crónico, 2 corresponden a pacientes con estenosis de la vía biliar y los otros dos son 2 pacientes que han presentado episodios de no adherencia al tratamiento. La mediana de GGT es 43,50 (8-573).



Gráfica 1. Función hepática expresada en valores de AST.



Gráfica 2. Función hepática expresada en valores de GGT.

5.8. FUNCIÓN RENAL ACTUAL.

Se ha estimado el Filtrado glomerular (FG) en todos los pacientes utilizando la fórmula de la CKD-EPI que tiene en cuenta edad, sexo, raza y valores de creatinina sérica.

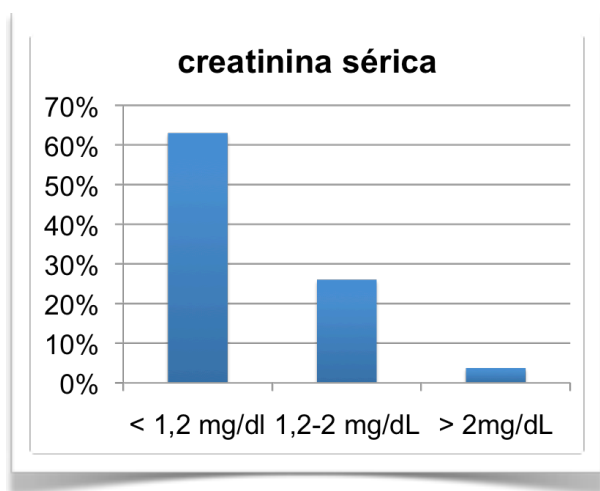
El 63% de los pacientes presentan una creatinina sérica por debajo de 1,2 mg/dL. El 26 % están con valores comprendidos entre 1,2 y 2 mg/dL y solo el 3,7% presenta valores por encima de 2 mg/dL.

El 26%, es decir, 7 pacientes presentan un FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m² y por lo tanto se puede afirmar que presentan cierto grado de disfunción renal. De estos 7 pacientes 1 presenta la

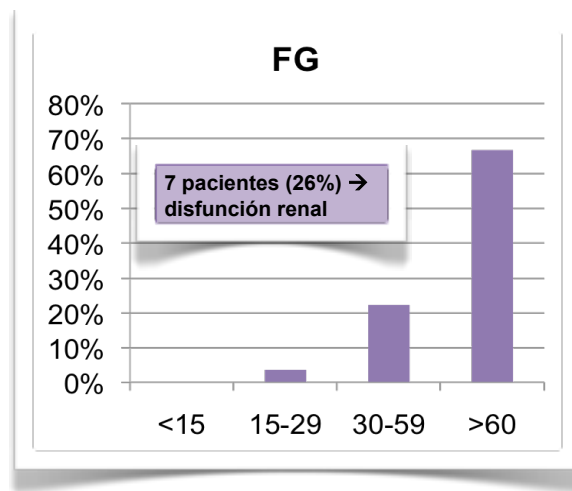
insuficiencia renal secundaria a su enfermedad de base (glucogenosis).

Solo un paciente ha requerido un trasplante renal a los 20 años del trasplante hepático.

En términos generales, en aquellos pacientes en tratamiento con anticalcineurínicos que presentan insuficiencia renal (IR) se realiza el cambio a inhibidores de mTOR por ser menos nefrotóxicos o a MMF.



Gráfica 3. Valores de creatinina (mg/dL)



Gráfica 4. Función renal: FG (ml/min/1,73m²)

5.9. DATOS ANTROPOMÉTRICOS.

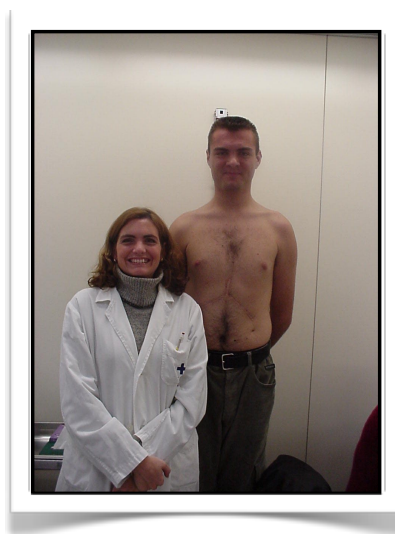
Se han obtenido datos acerca de la altura y el peso en todos los pacientes. La media de talla para los varones es de $1,70 \pm 0,07$ m y la de las mujeres de $1,60 \pm 0,86$ m. La media de peso para los varones es de $69,1 \pm 13,4$ kg y para las mujeres de $58,2 \pm 7,4$ kg. Estos valores están discretamente por debajo de la media de la población española sana de este grupo de edad, según datos publicados por el Instituto nacional de estadística (INE) en el año 2000.

Media poblacional (datos del INE):
 · varones → talla 1,75 m, peso 71,8 kg
 · mujeres → talla 1,63 m, peso 60,1 kg

Se ha calculado el Índice de masa corporal (kg/m²) para todos los pacientes y hay que destacar que 23 de 27 pacientes, que se corresponden con el 85,2%, tienen un peso ideal. Solo 3 pacientes (11,1%) tiene sobrepeso y 1 (3,7%) obesidad leve.

IMC	Kg/m ²	Frecuencia
Ideal	20-25	23 (85,2%)
Sobrepeso	25-30	3 (11,1%)
Obesidad leve	30-35	1 (3,7%)
Obesidad moderada	35-40	0
Obesidad mórbida	>40	0

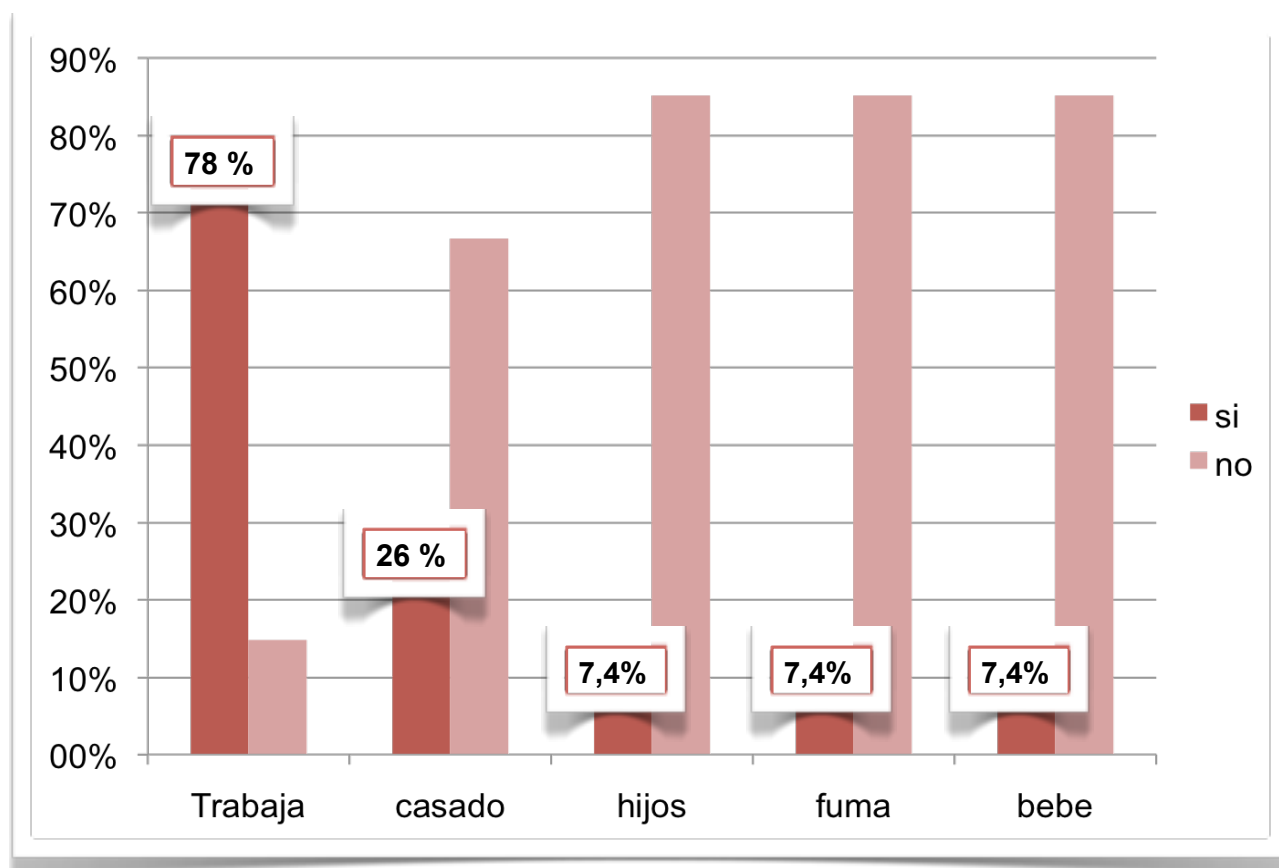
Tabla 5. IMC.



5.10. ADAPTACIÓN SOCIAL.

En cuanto a la adaptación social de estos pacientes, el 78% trabaja o cursa estudios universitarios, el 26% está casado y el 7,4% tienen hijos. Solo dos pacientes fuman y beben (7,4%).

A la pregunta sobre su calidad de vida (buena, regular o mala), todos los pacientes consideran que tienen una buena calidad de vida excepto 2 que han respondido regular.



7. DISCUSIÓN.

El TH pediátrico ha supuesto un avance importante en el tratamiento de las hepatopatías graves en niños. Las técnicas quirúrgicas han mejorado de forma ostensible en los últimos años convirtiendo el TH en una técnica segura asociada a buenos resultados a corto y largo plazo. Paralelamente, los avances en cuidados intensivos, manejo postoperatorio y en los fármacos inmunosupresores han contribuido a aumentar la supervivencia y mejorar la evolución a largo plazo(2,30,31).

El incremento de los supervivientes plantea a su vez un nuevo problema: las complicaciones a largo plazo en estos pacientes sometidos de forma indefinida a los efectos de la inmunosupresión. Existen numerosos estudios sobre las complicaciones precoces tras el TH, tanto quirúrgicas como médicas, pero poco sabemos, en realidad, sobre los efectos que tiene la inmunosupresión a largo plazo en estos pacientes y sobre su adaptación a nivel social. Los niños tienen, además, una mayor esperanza de vida que los adultos tras el trasplante y en consecuencia pueden vivir el tiempo suficiente para desarrollar complicaciones clínicamente significativas derivadas de un estado prolongado de depresión del sistema inmune (17).

El principal reto en los supervivientes a largo plazo es mantener la función del injerto y a su vez disminuir la morbilidad asociada a la inmunosupresión.

En el presente estudio se ha evaluado la evolución a largo plazo de los pacientes trasplantados que presentan un seguimiento de más de 20 años, haciendo especial énfasis en los efectos secundarios de la inmunosupresión a largo plazo. Asimismo se han descrito las complicaciones quirúrgicas

porque está demostrado que tienen un impacto importante en la evolución a corto y largo plazo de estos pacientes. Existen muy pocos estudios publicados con un periodo de tiempo de seguimiento similar. El grupo de Los Ángeles ha publicado recientemente un estudio de 163 pacientes (adultos y niños) con un seguimiento de más de 20 años, pero cuyos resultados se centran, predominantemente, en aspectos de calidad de vida.

Respecto a la indicación primaria del TH en este trabajo la más frecuente ha sido la AVB, que es la indicación más frecuente en la totalidad de los trasplantes hepáticos pediátricos según lo reportado en la literatura (5,6). Las enfermedades metabólicas fueron la segunda indicación más frecuente y entre ellas cabe destacar la glucogenosis (7). Esto conlleva una serie de consecuencias importantes que es preciso tener en cuenta: una mayor incidencia de complicaciones hematológicas y renales inherentes a su enfermedad de base y que pueden ser no secundarias al tratamiento inmunosupresor. En cuanto a las enfermedades autoinmunes, que han sido la indicación en 2 de nuestros pacientes, es preciso remarcar que pueden tener una necesidad más prolongada de tratamiento con corticoides y por ello las complicaciones secundarias a largo plazo de estos fármacos pueden ser más prevalentes.

En el TH pediátrico los principales fármacos inmunosupresores utilizados son los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus). En la actualidad, el régimen inmunosupresor inicial que parece más eficiente es el basado en la combinación de tacrolimus y esteroides. El momento idóneo para la retirada de los esteroides sigue siendo motivo de controversia. Las pautas basadas en dobles y triples terapias a largo plazo no son recomendadas ya que se asocian a un porcentaje elevado de efectos secundarios (32). Nosotros utilizamos ciclosporina asociada a esteroides como

inmunosupresión inicial en todos los casos, ya que era la pauta utilizada en nuestro centro entre los años 1985 y 1996. A pesar de que la retirada de esteroides no constituye una variable analizada en este estudio, en la mayoría de los pacientes se han retirado en el primer año post-trasplante. Nuestro centro fue uno de los primeros en describir la inmunosupresión sin esteroides en pacientes pediátricos en 1989 (33). Además es de destacar que en la actualidad ningún paciente recibe esteroides como tratamiento de base. Con la aparición del tacrolimus como nuevo fármaco inmunosupresor se convirtieron muchos de nuestros pacientes, sobretodo por efectos cosméticos secundarios y por rechazo corticorresistente. Desde el año 1996 la pauta de inmunosupresión inicial en nuestro centro es el tacrolimus asociado a esteroides y, desde el año 2010, se ha asociado también basiliximab.

Como ya hemos mencionado anteriormente las complicaciones derivadas de la técnica quirúrgica tiene un impacto importante en la supervivencia. El trasplante infantil es técnicamente más complicado que el adulto por el menor calibre de los vasos y de la vía biliar, y en consecuencia las complicaciones vasculares y biliares en los receptores pediátricos son más prevalentes que en la población adulta trasplantada, problema que se acentúa aún más en los injertos parciales y de donante vivo (8). Si hace años la complicación más temida era la relacionada con la AH, con la aparición de las técnicas microquirúrgicas su incidencia ha disminuido y en la actualidad las complicaciones portales son las que preocupan con más frecuencia al cirujano. En nuestra serie no hemos observado complicaciones arteriales precoces ni tardías. Este hecho se atribuye a que las complicaciones arteriales que se producían en el periodo de tiempo en que se trasplantaron estos pacientes (1985-1990) eran fatales y presentaban una alta tasa de mortalidad, por lo que nos encontramos en este caso ante un probable sesgo de selección. G.Cervio et al. describen una

mortalidad asociada a las trombosis de la AH de alrededor del 62% **(34)**. Tampoco hemos evidenciado complicaciones portales precoces, probablemente por la misma razón. Llama la atención que las dos complicaciones portales se han producido en un periodo de tiempo largo desde el trasplante. El caso de TVP diagnosticado a los 15 años no ha requerido tratamiento, mientras que la estenosis se trató de forma exitosa con angioplastia y embolización de las colaterales sin complicaciones asociadas.

Las complicaciones de la vía biliar se siguen considerando el “talón de Aquiles” del TH pediátrico, sobretodo en los injertos parciales **(5)**. La incidencia publicada en la literatura oscila entre un 5 y 30%, similar a la descrita en nuestra serie **(35)**. Las complicaciones que hemos observado, que son en su mayoría estenosis, se han tratado mediante radiología intervencionista con buenos resultados. Ningún paciente ha requerido retrasplante por cirrosis biliar secundaria a estenosis de la vía biliar, lo que indica que los tratamientos tanto quirúrgicos como intervencionistas han sido efectivos. Sin embargo, la tasa de reestenosis es frecuente y más de la mitad de los pacientes han requerido al menos 2 dilataciones.

Actualmente se ha empezado a cuestionar el tratamiento percutáneo de las estenosis biliares post-trasplante ya que presentan un elevado índice de recidiva con el consiguiente desarrollo de colangiopatía que conduce a la necesidad de un retrasplante **(14)**.

El rechazo, tanto agudo como crónico, es responsable de aproximadamente la mitad de pérdidas del injerto que conducen a retrasplante **(36)**. La aparición del tacrolimus supuso una disminución importante tanto de los rechazos agudos corticorresistentes como de los crónicos. Más de la mitad de los pacientes en nuestra serie (59%) han presentado al menos un episodio de rechazo agudo y 9

pacientes (33,3%) han presentado rechazo crónico. Esta incidencia relativamente alta de rechazo crónico, comparada con la descrita en la literatura que está alrededor del 5-10% se debe muy probablemente al mayor tiempo de seguimiento de nuestros pacientes. Aunque es de destacar que solo 2 de estos 9 pacientes han requerido un trasplante y otros 2 han revertido el rechazo crónico con el cambio de la pauta inmunosupresora.

Respecto a los tumores en esta población, pueden tener 3 orígenes: la transmisión a partir del donante, la recidiva de una tumor preexistente o la aparición de novo tras el TH **(36)**. La transmisión de tumores de donantes es un hecho poco frecuente. El cáncer no detectado está presente en un 1-2 % de los donantes y el riesgo estimado de transmisión a un receptor adulto es de entre 0,3-2%. Ninguno de nuestros pacientes se ha trasplantado por un tumor hepático maligno, por lo que no hemos observado recidivas. Finalmente haciendo referencia a los tumores de novo, es bien conocido que la exposición prolongada a fármacos inmunosupresores predispone a neoplasias **(17)**. Existen numerosos estudios que evidencian una mayor incidencia de tumores de piel, sarcomas, enfermedad linfoproliferativa y carcinomas hepatobiliares, mientras que la incidencia de los tumores sólidos más frecuentes en la población general (mama, colon, próstata, etc.) no se encuentra aumentada **(17)**.

En nuestra serie no hemos observado tumores de novo sólidos ni de piel típicos de la población adulta trasplantada. En una revisión realizada en nuestro centro de 742 pacientes trasplantados hepáticos en edad adulta entre 1988 y 2007, se ha observado una incidencia de tumores sólidos de 59,2% y cutáneos de 36,6% **(38)**. La incidencia de SLPs, en cambio, ha sido mucho menor en la población adulta (4,2%) que en la población pediátrica trasplantada (11,1%).

Los SLPs son los tumores de novo más frecuentes en la población pediátrica y la incidencia descrita

en la literatura es variable estando entre un 5 y 20% **(8,5,16,17)**. Este mayor riesgo de desarrollar un SLP en la población pediátrica se atribuye a varios factores, entre los que destaca la seronegatividad para el virus de Epstein Barr (VEB) y otros como la edad por debajo de 2 años en el momento del trasplante y la inmunosupresión con tacrolimus **(16)**. En la experiencia de la mayoría de centros pediátricos que utilizan tacrolimus como inmunosupresor de base se ha observado un aumento de incidencia de SLP comparado con la ciclosporina, aunque otras series desmienten este hecho y afirman que el riesgo se debe exclusivamente al estado de la infección por VEB pretrasplante **(32)**. Alrededor del 50% de los niños trasplantados son VEB negativos y existe un riesgo elevado de primoinfección, sobretodo en el primer años post-trasplante. El tratamiento del SLP también es controvertido y no existe un consenso sobre cual es el tratamiento más eficaz. En nuestro centro los dos pilares fundamentales del tratamiento son la retirada de la inmunosupresión y la quimioterapia, al igual que lo reportado en la literatura. Con esta pauta hemos logrado una supervivencia del 100% de los SLP sin recidivas. Se han propuesto nuevas líneas de tratamiento basadas en la terapia antiviral y celular. A pesar del esfuerzo en el diagnóstico precoz y la mejora en el tratamiento de esta patología, los SLPs siguen siendo una de las principales causas de mortalidad en la población pediátrica trasplantada **(17,39,40)**.

Los factores de riesgo cardiovascular se encuentran aumentados tanto en la población adulta como pediátrica trasplantada. Los etiología es multifactorial incluyendo el uso de fármacos inmunosupresores, HTA, obesidad, malnutrición, intolerancia a la glucosa, dislipemia,etc. Uno de los principales condicionantes de aparición de HTA, DM y dislipemia post-trasplante es la presencia de esta patología previa al trasplante, sobretodo en la población adulta. En la población pediátrica

esta condición es menos frecuente. El segundo factor más importante es la inmunosupresión basada en los inhibidores de la calcineurina que provocan HTA mediante la vasoconstricción mediada por la activación del sistema nervioso simpático, DM por su toxicidad sobre las células beta del páncreas disminuyendo así la liberación de insulina y dislipemia **(18)**.

Los estudios a largo plazo sobre estas complicaciones en la población pediátrica son escasos. Según los datos obtenidos en nuestra serie podemos afirmar que la incidencia de HTA, DM y dislipemia es mucho menos frecuentes en la población pediátrica que en la adulta.

La hiperuricemia es común tras el trasplante de órganos y su incidencia en TH se describe entre un 14-85%. Aparece habitualmente en los 2 primeros años post-trasplante y la causa de aún no está clara aunque parece ser multifactorial. Existen varios estudios recientes publicados en la literatura que analizan las causas de la hiperuricemia en niños trasplantados y su efectos sobre la función renal. Harambat et al. **(41)** describen una incidencia del 30% en una serie de 70 pacientes pediátricos con una media de 7,1 años de seguimiento. La mayor incidencia descrita en nuestra serie (58%) se debe en gran medida a que el seguimiento de nuestros pacientes fue mayor y es un hecho que la incidencia de hiperuricemia aumenta con el tiempo. Concluyen que la edad avanzada (> 10 años) es un factor de riesgo pero no observan diferencias significativas en la incidencia de hiperuricemia entre pacientes tratados con ciclosporina o tacrolimus. Por lo contrario, Tumgor et al. **(42)** reportan una incidencia de 28,8% en una serie de 59 receptores pediátricos con un seguimiento de 2 años y describen una diferencia clara en la incidencia de hiperuricemia en pacientes tratados con ciclosporina (72%) y tacrolimus (18%).

El impacto de la hiperuricemia sobre la IR sigue siendo motivo de controversia. Parece que la hiperuricemia contribuye a la aparición de insuficiencia renal porque estimula la producción

intrarenal de renina provocando así hipertensión y fibrosis en el glomérulo. A su vez la IR reduce la excreción de ácido úrico y los consiguientes altos niveles de ácido úrico causan nefropatía úrica empeorando así la IR. Neal et al.(43) observaron una mejora significativa en el filtrado glomerular tras el tratamiento con alopurinol.

En nuestra serie hemos observado una incidencia alta de hiperuricemia (44%). A pesar de esta elevada proporción de pacientes con niveles altos de ácido úrico en sangre es infrecuente observar pacientes sintomáticos. Solo uno de los pacientes (3,7%) ha presentado episodios de gota. Es imprescindible la monitorización estrecha de los niveles de ácido úrico en todos los pacientes trasplantados.

La disfunción renal es un problema frecuente tras el trasplante de órganos sólidos y constituye una de las principales causas de morbimortalidad a largo plazo. Sabemos que el FG disminuye en el primer año post-TH, pero poco se sabe sobre la evolución a largo plazo de la disfunción renal en estos pacientes. Bishop JR et al. analizaron la función renal (FR) de 60 pacientes pediátricos que recibieron un TH y evidenciaron un descenso importante del FG en el primer año post-TH respecto al FG pre-TH (44).

El hallazgo patológico más frecuente en pacientes con IR post-TH es la nefrotoxicidad por fármacos anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus). Gonwa et al. analizaron 834 pacientes que recibieron un TH y que presentaban IR y el factor etiológico principal fueron los fármacos anticalcineurínicos (45). Estos fármacos son los principales inmunosupresores utilizados en el TH pediátrico y ambos se asocian a nefrotoxicidad tanto aguda como crónica (44). Otro de los determinantes de aparición de IR post-trasplante es la presencia de IR previa al TH (46).

Es bien conocido que la incidencia de IR aumenta con los años tras el trasplante. En adultos la

incidencia acumulada de IR a los 10 años del TH es del 10% **(36)**. Los estudios en niños sobre este aspecto son escasos. El más importante en pacientes pediátricos es el de Campbell et al. **(47)** que revisan 117 pacientes pediátricos con una supervivencia igual o mayor a 3 años post-TH. La media de seguimiento fue de $7,6 \pm 3,4$ años y se observó IR en el 32% de los pacientes. Esta incidencia es discretamente superior a la descrita en nuestra serie que es del 26%.

Estas observaciones son importantes porque los niños por su mayor esperanza de vida tras el TH pueden vivir el tiempo suficiente como para evolucionar de una disminución asintomática del FG a una IR clínicamente significativa **(17)**. Algunos requerirán un trasplante renal muchos años después del TH, como ha sucedido con uno de nuestros pacientes. Es, por eso, de vital importancia la monitorización estrecha de la función renal en estos pacientes. Ante el descenso del FG es preciso la adaptación del régimen inmunosupresor que consiste mayoritariamente en el descenso de los anticalcineurínicos y la adición de otros fármacos menos nefrotóxicos como el micofenolato o el everolimus.

En relación a la incidencia de infección por VHC de novo post-TH fue del 29%. Todos ellos son de la etapa pre-screening. Es de destacar que la evolución de estos pacientes es benigna y 6 de los 8 pacientes con VHC tienen en la actualidad una carga viral negativa. Ningún paciente ha desarrollado cirrosis ni ha requerido retrasplante como consecuencia de la infección por el virus. Estos datos difieren con los resultados publicados por otros grupos como el de Mc Diarmind SV et al. **(48)** que publicaron en 1998 una serie de 321 niños trasplantados entre 1984 y 1996, de los cuales 13 presentaron una infección de novo por VHC post-TH. La mortalidad descrita fue del 32% y 4 de 13 pacientes requirieron un retrasplante urgente tras iniciar el tratamiento con interferón. De estos 4 el 75% tuvieron una recurrencia histológica precoz que condujo a fallo hepático y muerte.

Para finalizar destacaremos que estos pacientes presentan una excelente adaptación social y una calidad de vida buena.

8.CONCLUSIONES.

Está claro que desde la aparición del trasplante hepático como tratamiento de las enfermedades hepáticas en niños la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes ha mejorado de forma notable. En la actualidad se puede afirmar que el TH en pacientes pediátricos es un tratamiento efectivo con buenos resultados a corto y largo plazo. La mayoría de estos pacientes tienen una calidad de vida excelente, presentan una función hepática normal y la incidencia de complicaciones como la HTA, DM, obesidad, etc. es menor que la reportada en la población adulta trasplantada.

Sin embargo, no debemos olvidar que estos niños trasplantados requieren cuidados especiales y presentan un riesgo elevado de desarrollar complicaciones, a lo largo de toda su vida, relacionadas con el uso prolongado de los fármacos inmunosupresores.

La enfermedad maligna de novo, la insuficiencia renal y las enfermedades cardiovasculares y metabólicas constituyen complicaciones serias en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.



Figura 9. Nuestros pacientes trasplantados y el equipo de trasplante infantil

9.BIBLIOGRAFÍA

1. Orozco-Zepeda H. “ Un poco de historia sobre el Trasplante hepático”. *Revista de Investigación clínica*. Marzo-Abril 2005; 57 (2): 124-126
2. Otte JB.“History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from?Where do we stand?”*Pediatr Transplantation* 2002;6:378-387
3. Starzl TE. “ Experience in hepatic transplantation”. Philadelphia:WB.Saunders, 1969.
4. Jain B, Kashyap RS, Potdar S, et al. “Pediatric liver transplantation in 808 consecutive children, 18 years experience from single center”. *Am J Transplantation* 2001;1:288 (abstract)
5. Greg Tiao, MD, Frederick C. Ryckman, MD. “ Pediatric Liver Transplantation”. *Clin Liver Dis* 10 (2006) 169-197
6. Popescu I, Ionescu M, Brasoveanu V, Hrehoret D, Matei E, Dorobantu B, et al. “Liver transplantation- indications, surgical technique, results- the analysis of a clinical series of 200 cases”. *Chirurgia (Bucur)* 2010. Mar-Apr;105 (2): 177-86
7. Arnon R, Kerkar N, Davis MK, Anand R, Yin W, González-Peralta RP; SPLIT Research Group. “Liver transplantation in children with metabolic diseases: the studies of pediatric liver transplantation center”. *Pediatr Transplant* 2010 sep 1;14(6):796-805.
8. Paloma Jara, Loreto Hierro. “Trasplante hepático infantil. Resultados a largo plazo”.*Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(5):398-410
9. John A.Goss,MD, Christopher R.Shackleton,MD, Sue V. Mc Diarmind,MD, Melinda Maggard,MD, Kim Swenson,MD, et al. “ Long-term results of Pediatric Liver Transplantation. An analysis of 569 Transplants”.*Annals Of Surgery* 1998.Vol 228,No.3,411-420
10. Mazzaferro V, Esquivel CO, Makowka L, et al. “Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation: a medical or surgical event?”. *Transplantation* 1989;47:971-977
11. Karakayali H, Sevmis S, Boyvat F, Aktas S, Ozcay F, Moray G, Arslan G, Haberal M.”Diagnosis and treatment of late-onset portal vein stenosis after pediatric living-donor liver transplantation”.*Transplant Proc*. 2011 Mar;43(2):601-4.
12. Bueno J, Perez La-Fuente M, Segarra A, Quintero J, Legarda M, Barber I, et al. “ Trombosis portal precoz en trasplante hepático infantil. Pronóstico y análisis de nueva técnica en su tratamiento”. Abstract. *11 congreso de la Societat Catalana de Transplantament. Barcelona 16-18 de marzo de 2011*.
13. Miraglia R, Maruzzelli L, Caruso S, Marrone G, Carollo V, Spada M, et al. “Interventional radiology procedures in pediatric patients with complications after liver transplantation”. *Radiographics* 2009. Mar-Apr;29(2):567-84
14. Urbistondo A, Bueno J , Perez M, Segarra A, Barber I, Cadavid L, et al. “ Transhepatic Balloon dilatation for the treatment of bilio-enteric anastomotic strictures following pediatric liver transplantation. Long-Term results”. Abstract. *12 th European Congress of Paediatric Surgery, Barcelona 15-18 June*.

15. Adams DH, Neuberger JM. "Treatment of acute rejection". *Semin Liver Dis* 1992;12(1):28-40
16. Ashok Jain,MD, Mike Nalesnik, MD, Jorge Reyes,MD, Renu Pokharna, MD, George Mazariegos,MD, Michael Green, MD, et al. "Posttransplant Lymphoproliferative Disorders in Liver Transplantation. A 20-Year experience". *Annals of Surgery* 2002,Vol.236,No4, 429-437
17. Bucuvalas JC, Ryckman FC. "Long-term outcome after liver transplantation in children". *Pediatr Transplantation* 2002;6;30-36
18. LaRosa C, Jorge Baluarte H, Meyers K. "Outcomes in pediatric solid-organ transplantation". *Pediatr Transplantation* 2011;15;128-141
19. Otte JB, De Ville De Goyet J, Sokal E, et al. "Size reduction of the donor liver is a safe way to alleviate the shortage of size-matched organs in pediatric liver transplantation". *Ann Surg* 1990;211:146-157
20. Bismuth H, Houssin D."Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children". *Surgery* 1984;95:367-370
21. Broelsch CE,Burdelski M, Rogiers X,et al. "Living donor for liver transplantation". *Hepatology* 1994;20:49S-55S
22. Otte JB. "The availability of all technical modalities for pediatric liver transplantation programs". *Pediatr Transplant* 2001;5:1-4
23. Rogiers X, MAlago M, Gawad K, et al. " In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool". *Ann Surg* 1996;224:331-339
24. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG,et al. "One hundred in situ split-liver transplantations. a single-center experience". *Ann Surg* 2003; 238 (4):496-505
25. Renz JF, Yersiz H, Reichert PR,et al. "Split-liver transplantation: a review. *Am J Transplant* 2003;3(11): 1323-35
26. Mazariegos GV, Reyes J, Marino I, Flynn B, Fung JJ, Starzl TE. " Risks and benefits of weaning immunosuppression in liver transplant recipients: long-term follow up". *Transplant Proc* 1997 Feb-Mar;29(1-2):1174-7
27. Eugenia Pareja, Miriam Cortes, Ana Bonora, Jose Mir."Nuevas alternativas al trasplante hepático: trasplante de hepatocitos". *Med Clin (Barc)* 2011. Article in press
28. Strom SC,Fisher RA,Thompson MT,Sanyal AJ,Cole PE,Ham JM,et al."Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure". *Transplantation*. 1997;63:559-69.
29. Ekser B, Gridell B, Veroux M,Cooper DK. " Clinical pig liver xenotransplantation: how far do we have to go?". *Xenotransplantation* 2011 May;18 (3):158-67 Abstract
30. SHEN Zhong-yang, WANG Zi-fa, ZHU Zhi-jun, ZANG Yun-jin, ZHENG Hong, DENG Yong-lin, et al."Pediatric liver transplantation in 31 consecutive children". *Chinese Medical Journal* 2008; 121 (20):2001-2003
31. Farmer DG, Venick RS, McDiarmid SV, Ghobrial RM,Gordon SA, Yersiz H, et al. "Predictors of outcomes after pediatric liver transplantation: an analysis of more than 800 cases performed at a single institution". *J Am Coll Surg* 2007; 204: 904-914.

32. D.A. Kelly. "Long-Term Challenges of Immunosuppression in pediatric patients". *Transplantation Proceedings* 2005;37,1657-1662
33. C Margarit, V Martinez-Ibañez, R Tormo, D Infante, H Iglesias. "Maintenance immunosuppression without steroids in pediatric liver transplantation". *Transplant Proc* 1989;21:2230-31
34. G.Cervio, MDip, G.Bianco, L.Rojas, V.Ayarzabal, MT De Davula, et al " Trombosis de la arteria hepática en el trasplante pediátrico". *Rev Cir Infantil* 2000;10 (4)
35. López-Santamaria M, Martinez L, Hierro L, Gamez M, Murcia J, Camarena C, et al. " Late biliary complications in pediatric liver transplantation". *J Pediatr Surg* 1999 Feb;34(2): 316-320
36. J.C. Bucuvalas, E.Alonso, J.C. Magee, J.Talwalkar, D.Hanto, E.Doo. "Improving Long-Term outcomes after liver transplantation in children". *American Journal of Transplantation* 2008;8:2506-2513. Meeting Report.
37. Penn I. "Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression"*Drug Saf* 2000;23:101-113
38. G.Sapisochin, I.Bilbao, C.Dopazo, L.Castells, M.Caralt, JL Lazaro, et al. "Tumores de novo postrasplante hepático. Experiencia del Hospital Vall d'Hebron". Abstract. *10 congreso de Societat Catalana de Transplantament, Barcelona 22-25 de febrero de 2009.*
39. Sokal EM, Antunes H, Begun C, et al. " Early signs and risk factors for the increased incidence of Epstein-Barr virus-related posttransplant lymphoproliferative diseases in pediatric liver transplant recipients treated with tacrolimus". *Transplantation* 1997;64:1438-1442
40. Praghakaran K, Wise B, Chen A, Schwarz K, Colombani P. "Rational management of posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients". *J Pediatr Surg* 1999;34:112-115
41. Harambat J, Dubourg L, Ranchin B, Hadj-Aïssa A, Fargue S, Rivet C, et al. " Hyperuricemia after liver transplantation in children". *Pediatr Transplantation* 2008;12:847-853
42. Tumgor G, Arıkan C, Kilic M, Aydogdu S. "Frequency of hyperuricemia and effect of calcineurin inhibitors on serum uric acid levels in liver transplanted children". *Pediatr Transplantation* 2006;10:665-668
43. Neal DA, Tom BD, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. "Hyperuricemia, gout, and renal function after liver transplantation". *Transplantation* 2001;72:1689-1691
44. Bishop JR, Burniston MT, Barnfield MC, Stringer MD, Prasad R, Davison SM, et al. "Renal function evaluated by measured GFR during follow-up in pediatric liver transplant recipients". *Pediatr Transplantation* 2009;13:96-103
45. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. "End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin based immunotherapy: risk of development and treatment". *Transplantation* 2001;72:1934-1939
46. Ranjeeta Bahirwani, K Rajender Reddy. "Outcomes after liver transplantation: chronic kidney disease". *Liver transplantat* 2009;15:S70-S74
47. Campbell KM, Yazigi N, Ryckman FC, Alonso M, Tiao G, Balistreri WF, et al. " High prevalence of renal dysfunction in long-term survivors after pediatric liver transplantation". *J Pediatr* 2006 Apr;148(4): 475-80

48. Mc Diarmind SV, Conrad A, Ament ME, Vargas J, Martin MG, Goss JA, et al. "De novo hepatitis C in children after liver transplantation". *Transplantation* 1998 Aug 15;66(3):311-8

Anexo 1.

Trabaja? (si,no)	
Calidad de vida? (buena, mala)	
Peso (kg)	
Altura (cm)	
Casado? (si,no)	
Hijos? (si,no)	
Alergias alimentarias? (si,no)	
Fuma? (si,no)	
Bebe? (si,no)	
Deporte? (si,no)	
Independencia (si,no)	
Insuficiencia renal (si/no)? Cifras de creatinina	
HTA? (si/no) si se tratan	
Diabeticos (si/no)? Si lo son que tratamiento	
Medicación habitual (inmunosupresión)	
Ultima biopsia (fecha y resultado)?	
Ultima analítica → concretar: · transaminasas · enzimas de colestasis (GGT) · Creatinina · TG · Colesterol · Hemoglobina · plaquetas · leucopenia · FG	

