

## INVESTIGACIÓN CLÍNICA

# Trasplante hepático en niños menores de 10kg: Factores perioperatorios y mortalidad temprana

Luis Fernando González, MD, MsC\*, Fredy Ariza Cadena MD, MsC\*\*,  
Carlos Andrés Vidal, MD, MsC\*\*\*, Diego Zuluaga, MD\*\*\*\*

## RESUMEN

**Métodos:** Se consultó nuestra base de datos institucional en búsqueda de pacientes menores de 10 kg. llevados a trasplante hepático ortotópico (THO) en un periodo de 10 años. Se registraron las variables demográficas y clínicas preoperatorias relevantes y el estado de severidad de la enfermedad al ingreso mediante la escala para enfermedad hepática terminal en pacientes pediátricos (PELD). Cada paciente fue seguido por 3 meses o hasta su deceso. Una vez estratificados los datos por tipo de donante y año de procedimiento, se analizaron las variables perioperatorias que tuvieran una asociación significativa con mortalidad postoperatoria temprana mediante el análisis univariado y regresión logística. Se consideraron significativos valores de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Se identificaron 30 pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre las técnicas de THO al comparar el estado preoperatorio, eventos quirúrgicos o mortalidad. La trombocitopenia y la hipalbuminemia severas se asociaron significativamente con mortalidad temprana [RR: 3.5 (IC95%: 1.94-6.18)  $p=0.03$ ; RR: 2.7 (IC95%: 1.1-7.21)  $p=0.04$ ; respectivamente]. Los pacientes que presentaron hipotermia severa ( $< 35.5^{\circ}\text{C}$ ) tuvieron más del 70 % de riesgo de muerte temprana [RR: 3.5 (IC95% 1.94-6.28)  $p=0.03$ ]. El uso intraoperatorio combinado con coloides mejoró las probabilidades de vida de forma estadísticamente significativa (RA: -0.33;  $p=0.02$ ). En el postoperatorio, la sepsis severa y los eventos neurológicos agudos se correlacionaron significativamente con mortalidad [RR: 3.5 (IC95% 1.2-10.9)  $p=0.01$ ; RR: 3.5 (IC95% 1.94-6.28)  $p=0.03$ ; respectivamente].

**Conclusiones:** Existe una relación directa entre hipalbuminemia y trombocitopenia con mortalidad temprana en pacientes menores de 10 Kg sometidos a THO. Los tiempos prolongados en salas de cirugía y la hipotermia se asocian a complicaciones mayores postoperatorias y muerte. La sepsis severa y los eventos neurológicos agudos se deben considerar eventos ominosos en THO. A pesar de los notables avances en el cuidado perioperatorio, se debe procurar una mayor optimización de las condiciones perioperatorias en estos pacientes.

## ABSTRACT

**Methods:** Our Institutional Database was used to find paediatric patients under 10 kg who underwent orthotopic liver transplantation (OLT) during a period of 10 years. Relevant perioperative demographic and clinical variables and the severity status at the moment of surgery, according to the Paediatric End Liver Disease Score (PELD) were recorded. Each patient was followed for 3 months or until his/her death. Once the data was

Primer Premio Concurso Luis Cerezo. XXVIII Congreso Colombiano de Anestesiología - Santa Marta. Marzo 15 de 2007.

\* Anestesiólogo Pediatra. Anestesiólogo de Trasplantes. Fundación Valle del Lili. Cali-Colombia

Email: fredyariza@hotmail.com

\*\* Anestesiólogo de Trasplantes. Fundación Valle de Lili. Cali-Colombia

\*\*\* Anestesiólogo de Trasplantes. Anestesiólogo Cardiovascular. Fundación Valle de Lili. Cali-Colombia.

\*\*\*\* MD. Residente III año, CES, Medellín

Recibido para publicación febrero 15 de 2007. Aceptado para publicación abril 02 de 2007.

stratified by type of donor and year of procedure, perioperative variables were analyzed for a significant association with important morbid outcomes and early postoperative mortality.

**Results:** Thirty patients were identified. No significant differences were found between OLT techniques when comparing preoperative status, surgical events or mortality. Severe thrombocytopenia and hypoalbuminemia were significantly associated with early mortality [RR: 3.5 (IC95%: 1.94-6.18)  $p=0.03$ ; RR: 2.7 (IC95%: 1.1-7.21)  $p=0.04$ ; respectively]. Patients who suffer severe intraoperative hypothermia ( $< 35^{\circ}\text{C}$ ) had 70% more risk of postoperative death [RR: 3.5 (IC95% 1.94-6.28)  $p=0.03$ ]. Combined use of colloids improved survival in a statistical significant way (RA: -0.33;  $p=0.02$ ). In the postoperative period, severe sepsis and acute neurological events was correlated significantly with mortality [RR: 3.5 (IC95% 1.2-10.9)  $p=0.01$ ; RR: 3.5 (IC95% 1.94-6.28)  $p=0.03$ ; respectively].

**Conclusion:** There is a direct relation between hypoalbuminemia and thrombocytopenia with early mortality in patients less than 10 Kg. underwent to OLT. Prolonged times in surgery room and hypothermia are associated with major postoperative complications and death. Severe sepsis and acute neurological events must be considered ominous events in OLT. Although important advances in perioperative care have developed, optimization of the preoperative conditions of these patients needs to be enforced.

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El trasplante hepático es considerado actualmente una terapia efectiva en el manejo de pacientes pediátricos con falla hepática terminal aguda o crónica. Las grandes contribuciones que realizaron Thomas E. Starzl (inicialmente en Denver y posteriormente en Pittsburg), y Sir Roy Calne en Cambridge demostraron, luego de infortunados comienzos que esta terapia se constituiría en la única posibilidad de vida para los pacientes pediátricos con hepatopatía irreversible<sup>1</sup>. En estos últimos 20 años y gracias a los avances en las diferentes disciplinas que abarcan el cuidado perioperatorio se han conseguido dramáticas disminuciones de la morbimortalidad<sup>2</sup>.

A pesar de que actualmente un 10% de las listas de espera para trasplante hepático a nivel mundial la constituyen pacientes pediátricos, los menores de un año ocupan solo un 0.3%. La sobrevida actual en estos pacientes a un año es de 85.3% (95% C.I. 81.9-88.7) en EEUU y a tres años 76.9 %<sup>3</sup> haciendo notables los problemas que se continúan presentando en este subgrupo de pacientes. Reportes previos encuentran una disminución en la sobrevida del injerto y aumento en la morbimortalidad en pacientes menores de un año (referencia) así como menores de 13 Kg (referencia), lo cual los posiciona en una situación de alto riesgo. La Atresia biliar constituye el diagnóstico más frecuente en estos pacientes, y es la causa por la cual un gran número han sido intervenidos tempranamente (portoenteroanastomosis de Kassaii), generando importantes problemas durante el procedimiento. Se consideran factores de riesgo asociados los injertos de tamaño completo, el desarrollo

de trombosis vascular y donantes menores de 6 kg<sup>4</sup>. A pesar de esto los avances en las técnicas quirúrgicas, cuidado perioperatorio e inmunosupresores han hecho que la brecha existente en términos de éxito con los grupos pediátricos de mayor edad se haya acortado<sup>5</sup>

### Objetivo Principal:

Evaluar si existen factores peri-operatorios asociados a mortalidad temprana en los pacientes pediátricos con menos de 10 Kilogramos sometidos a trasplante hepático.

### Objetivos Secundarios:

1. Analizar la severidad de enfermedad hepática preoperatoria en estos pacientes por medio de la escala de severidad de enfermedad hepática en pacientes pediátricos PELD así como los estados premórbidos asociados (disfunción en la coagulación, anemia, ascitis, trombocitopenia, acidosis metabólica, hipoxemia, disfunción neurológica, entre otros).
2. Evaluar las causas más frecuentes de indicación de trasplante hepático en esta población.
3. Evaluar los medicamentos para inducción y mantenimiento anestésico más frecuentemente utilizados en estos pacientes
4. Evaluar el manejo hidroelectrolítico así como los requerimientos de hemoderivados durante el intraoperatorio y su correlación con mortalidad temprana.
5. Analizar los tipos de injerto utilizados en esta población y su correlación con morbimortalidad temprana postoperatoria.

## MATERIALES Y MÉTODOS:

### Pregunta de Investigación:

¿Existe una o más condiciones perioperatorias que se correlacione con mortalidad temprana en pacientes menores de 10 Kg llevados a trasplante hepático?

### Tipo de estudio

Estudio de cohortes retrospectivo

### Criterios de Inclusión

Pacientes menores de 17 años con peso igual o inferior a 10 Kg llevados a trasplante hepático.

### Criterios de Exclusión

- Pacientes menores de 17 años con peso superior a 10 Kg.
- Pacientes sometidos dentro del mismo procedimiento a otros tipos de trasplante (trasplante combinado riñón-hígado, hígado-páncreas, etc.)

### Metodología del reclutamiento de pacientes:

Se consultó la base de datos institucional de la Unidad de Trasplantes de Órganos Sólidos entre junio de 1996 y abril de 2006, buscando los pacientes pediátricos que fueron llevados a TH y de estos se seleccionaron los pacientes con peso igual o inferior a 10 kg. Para cada paciente se registraron las variables sociodemográficas y clínicas previas al procedimiento, así como también los datos relevantes del periodo intraoperatorio, postoperatorio inmediato y evolución clínica durante los tres primeros meses hasta el momento en que el paciente falleció o hasta completar el tiempo de seguimiento establecido.

Los datos fueron estratificados de acuerdo al tipo de técnica de TH (donante vivo vs. cadavérico) y de acuerdo a la fecha de realización según tres grupos históricos (1996- 31 de dic 2000; 1 de enero de 2000-31 de diciembre de 2003 y 1 de enero de 2004-31 de abril de 2006) asumiendo que podrían existir diferencias de resultado entre las diferentes técnicas y cambios en las actuaciones quirúrgicas y clínicas del equipo tratante a lo largo del tiempo.

**PELD:** Modelo de enfermedad hepática terminal en población pediátrica que toma para su resultado una fórmula basada en 6 variables: Edad al momento de ingreso a la lista de espera o al TH, niveles de bilirrubina total en mg/dl, INR (PT pte/PT control)<sup>ISI</sup>, Altura (cms), peso (kg) y nivel de albúmina sérica (g/dl). Emplea la fórmula  $PELD = (0.436 \times \text{edad}) - (0.687 \times \log_{10} \text{bil}) + ((1.857 \times \log_{10} \text{INR}) + (0.667 \times \text{retardo}$

crecimiento), donde bil= niveles de bilirrubina total en sangre. Número absoluto con un mínimo de 2 y un máximo de 48. (Ver Anexo Metodológico de Definición de Variables, pág. 18, 19).

### Evaluación del estado preoperatorio de los pacientes:

Adicional al cálculo del PELD para cada paciente, se registró el estado preoperatorio de ingreso, teniendo en cuenta las siguientes definiciones:

**Anemia preoperatoria:** Niveles de hematocrito menores de 25%.

**Trombocitopenia:** Niveles de plaquetas al ingreso a cirugía menores de  $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ .

**Disfunción de la coagulación:** Niveles de INR  $\geq 1.5$ , niveles de TPT  $\geq 45$  segundos al ingreso a cirugía.

**Fibrinolisis:** Niveles de fibrinógeno  $\leq 100$  mg/dl, y niveles de Dímero D  $\geq 0.4$  U/ml.

**Disfunción renal:** Niveles de creatinina  $\geq 0.5$  mg/dl al momento del ingreso al TH.

**Disfunción pulmonar:** La presencia de relaciones PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> menores a 180 al ingreso del TH.

**Acidosis metabólica:** Presencia de niveles de bicarbonato sérico arterial calculado  $\leq 17$  mmol/L asociado a base exceso  $\leq 7$

**Hiponatremia:** Niveles preoperatorios de sodio sérico  $\leq 130$  mmol/L

**Hipernatremia:** Niveles preoperatorios de sodio sérico  $\geq 145$  mmol/L

**Hipocalcemia:** Niveles preoperatorios de potasio sérico  $\leq 3.5$  mmol/L

**Hipercalcemia:** Niveles preoperatorios de potasio sérico  $\geq 5$  mmol/L

**Hipomagnesemia:** Niveles preoperatorios de magnesio sérico  $2$  mg/dl

**Hipermagnesemia:** Niveles preoperatorios de magnesio sérico  $\geq 3$  mg/dl

**Hipocalcemia:** Niveles preoperatorios de calcio total sérico  $\leq 7$  mg/dl

**Hipercalcemia:** Niveles preoperatorios de calcio total sérico  $\geq 9$  mg/dl

**Hipoalbuminemia:** Niveles preoperatorios de albúmina sérica  $\leq 3$  gr/dl

### Datos de Morbimortalidad intraoperatoria

#### Complicaciones Intraoperatorias:

**Acidosis metabólica:** (según el registro de seguimiento de los gases intraoperatorios siguiendo

los parámetros establecidos anteriormente para niveles de bicarbonato y base exceso)

**Hipotermia:** Descenso de temperatura intraoperatoria  $\leq 35^{\circ}\text{C}$  medido por termómetro oroesofágico

**Sangrado severo:** Pérdidas sanguíneas intraoperatorias calculadas  $> 80 \text{ cc/Kg}$

**Disfunción pulmonar:** (Según los datos de los gases arteriales al final del procedimiento y la relación con la  $\text{FiO}_2$  al momento de la toma).

**Oliguria:** Presencia de diuresis inferior a  $0.5 \text{ ml/Kg/hora}$  según lo registrado en el record de anestesia.

**Muerte intraoperatoria:** Registrada en el record anestésico (checkbox). La causa fue registrada adicionalmente chequeando la situación que llevó a la muerte (disfunción cardíaca, pulmonar, acidosis, sangrado severo, etc.).

**Disfunción Cardíaca:** Estos pacientes presentan ocasionalmente disfunción miocárdica subclínica la cual puede expresarse durante los cambios hemodinámicos abruptos como durante el TH. En nuestro caso ninguno de los pacientes tuvo mediciones de hemodinámica por su peso extremo. Sin embargo se interpretó disfunción cardíaca cuando existieron signos de hipoperfusión sistémica asociado a aumento sostenido de las presiones venosas centrales

**Hipertensión pulmonar severa:** Como resultado de la gran hipertensión portal estos pacientes pueden presentar elevación de las presiones pulmonares como parte del síndrome denominado hipertensión portopulmonar. Al igual que el punto anterior no hubo posibilidad para medir las presiones pulmonares durante el intraoperatorio, sin embargo un aumento súbito de las presiones venosas centrales asociada a trastornos de la oxigenación sugirió este cuadro durante el intraoperatorio.

**Sangrado severo:** Sangrado intraoperatorio mayor de  $80 \text{ cc/Kg}$  del peso al ingreso al TH.

**Síndrome de reperfusión:** Respuesta hemodinámica a la liberación a la circulación sistémica del receptor de sustancias como radicales libres, sustancias relacionadas con la isquemia y solución de preservación, condicionando una vasodilatación generalizada y cambios en la función cardíaca. Puede dar diferentes espectros de expresión hasta casos muy severos y muerte intraoperatoria.

**Ninguna complicación:** Cuando el TH se llevó a cabo sin problemas anestésicos mayores intraoperatorios.

## Datos de morbilidad postoperatoria

**Se logró extubar inicialmente? Si/No.** Se consideró extubación inicial cuando esta ocurrió dentro de los primeros cinco días luego del procedimiento.

**Fecha de extubación inicial:** dd mm aaaa

**Fue reintubado tempranamente? (Si/No)** Cuando se requirió reintubar al paciente dentro de los primeros 7 días posteriores a la primera extubación. No se tendrán en cuenta aquellos pacientes que requirieron intubación para ser llevados a procedimientos (lavados abdominales, colocación de accesos centrales, etc) y que fueron extubados luego de estos en las siguientes 12 horas.

**Fecha definitiva de destete ventilatorio:** dd-mm-aaaa

**Estancia en UCI:** Tiempo en días desde el ingreso hasta el traslado a hospitalización durante el postoperatorio temprano para los pacientes que sobrevivieron. No se tendrán en cuenta los ingresos a UCIP fuera del primer mes

**Fecha de salida de hospitalización:** dd-mm-aaaa. Según el registro de egreso de hospitalización y se tendrá en cuenta solo para los pacientes que lograron sobrevivir

**Fecha de muerte:** Si esta ocurrió dentro de los primeros tres meses luego del procedimiento

**Complicaciones Postoperatorias tempranas:** Según los datos de egreso del resumen de salida de UCIP o de hospitalización. Se registraron en forma de caja de chequeo

Disfunción pulmonar aguda/ SDRA  
Trombosis portal  
Fístula entérica  
Fístula biliar  
Trombosis de arteria hepática  
Encefalopatía hepática  
Hemorragia intracerebral  
Muerte cerebral  
Edema cerebral  
Neumonía  
Peritonitis  
Sepsis severa/DMO  
Choque séptico  
Rechazo agudo a aloinjerto  
Hemorragia intracerebral  
Disfunción renal /IRA  
Disfunción del injerto no inmune  
Disfunción de la coagulación  
Ninguna complicación

## Metodología del procedimiento quirúrgico y anestésico

### Monitoreo hemodinámico

Además del monitoreo básico (EKG, capnografía, SpO<sub>2</sub> y presión no invasiva) en todos los pacientes se realizó medición de la temperatura esofágica. Igualmente al ingreso a salas de cirugía, el acceso venoso se completó en todos los casos con un catéter yugular interno derecho trilumen 4 Fr de 5 cms (Arrow International, Philadelphia, USA), una vena periférica de calibre 22 o 20 Gauge (Bd Insyte™, Infusión Therapy Systems Inc., Utah USA), una línea arterial de preferencia radial con catéter 22 o 24 Gauge y sonda vesical a libre drenaje. En ningún caso se utilizaron catéteres para medición de gasto cardiaco o resistencias vasculares.

### Inducción y Mantenimiento

Muchos de los pacientes que ingresaron de manera ambulatoria por urgencias fueron inducidos por vía inhalatoria con sevoflurane en ventilación espontánea. Una vez considerado un adecuado plano anestésico se procedía a la canalización de una vena periférica a través de la cual se completaba la inducción con tiopental o midazolam, fentanilo y un relajante muscular cuya decisión se basaba en la presencia o no de criterios para estómago lleno y la presencia o no de hiperpotasemia (succinil colina vs. bromuro de pancuronio). Cuando el paciente ingresó canalizado, la inducción anestésica se realizó con tiopental sódico a modo de titulación en todos los casos, analgesia con fentanilo e igualmente se cumplían los mismos requisitos en la elección del relajante muscular. El mantenimiento en todos los casos se llevó a cabo con isoflurane, fentanilo y pancuronio, estos dos últimos en dosis fraccionadas a lo largo del procedimiento según las necesidades. Antes del cierre de pared se realizó Eco Doppler para constatar el adecuado flujo portal y de arteria hepática.

### Esquema de inmunosupresión

El tratamiento inicial incluyó un esquema basado en ciclosporina-A y metilprednisolona. Los pacientes tratados durante el periodo comprendido entre 1996 y 2000 recibieron azatioprina como coadyuvante, y en los años posteriores esta fue reemplazada por micofenolato mofetil hasta la actualidad como inmunosupresor de primera línea junto con la CI-A y el esteroide.

### Manejo Inicial en UCI

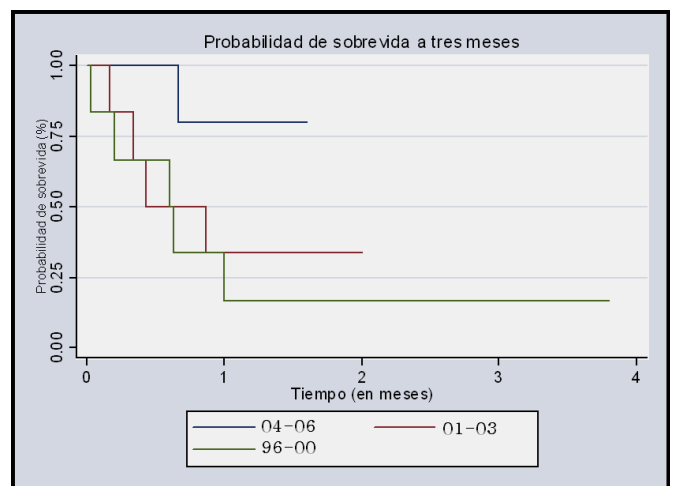
Todos los pacientes ingresaron en el postoperatorio inmediato para soporte ventilatorio, se procuró mantener una estabilidad hemodinámica con

inotrópicos cuando fuese necesario para posteriormente ser retirados de manera paulatina. La permeabilidad vascular del injerto fue valorada mediante eco-doppler de porta y arteria hepática de forma secuencial o cuando se observó aumento no explicable de las transaminasas, al tiempo que se mantuvo inhibición de la agregación plaquetaria con aspirina (3 mg/Kg/día) y control de los niveles de hematocrito (25-30%).

### Análisis estadístico

La información se editó evitando los datos implausibles y verificando que no existieran desviaciones sistemáticas mediante la revisión cuidadosa de la captura del total de los formatos. Luego, fue introducida y analizada en el paquete estadístico Epiinfo 3.3.2 (CDC, Atlanta) y el software STATA/SE for Windows (StataCorp LP, Texas). El cruce de variables fue realizado mediante la prueba exacta de Fisher, t de Student y chi cuadrado según fuera el caso. Adicionalmente se realizó un análisis uni y bivariado buscando predictores de muerte en este grupo de pacientes y se realizó el cálculo de riesgo relativo como medida de asociación con sus respectivos intervalos de confianza (IC95%). Las variables continuas se expresan como promedios  $\pm$  SD, medianas y rangos intercuartílicos (RIC); las variables categóricas como proporciones. Se consideró la posibilidad de realizar un análisis multivariado si existía un número significativo de desenlaces para evaluar por lo menos tres variables. La probabilidad de sobrevida de los pacientes a 90 días fue calculada mediante el método de Kaplan Meier y se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p < 0.05$ . Figura 1.

**Figura 1.** Análisis de Kaplan-Meier y sobrevida temprana para 3 diferentes grupos históricos



### **Consideraciones éticas**

En el desarrollo de la propuesta de investigación, se cumplió con la legislación vigente y otras normas reguladoras, en materia de ética, de acuerdo a las disposiciones previstas en la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y en la Ley 84 de 1989. La propuesta de investigación, fue sometida a la evaluación del Comité de Ética de La Fundación Clínica Valle del Lili y fue considerada de riesgo menor que el mínimo por lo que no se consideró la toma de consentimiento informado. En todo momento de la investigación se garantizó el respeto a la confidencialidad de los datos para lo cual se dispuso la identificación con códigos para cada sujeto incluido

## **RESULTADOS**

### **Características Demográficas**

De 76 TH realizados en nuestra institución en pacientes menores de 17 años entre enero de 1996 y junio de 2006, 30 (39,4%) tuvieron pesos iguales o inferiores a 10 Kg. La edad y el peso promedio fueron  $11,96 \pm 4.8$  meses (RIC 5-24) y  $7.3 \pm 1.2$  Kg (RIC 5-10) respectivamente, con una mayor proporción de pacientes de sexo femenino (60%). La atresia de vías biliares fue la indicación más frecuente para el TH (93.3), de los cuales 57% tuvieron historia de cirugía previa, en su gran mayoría porto-entero-anastomosis de Kassai. El 50% de los pacientes recibió un injerto de donante vivo intrafamiliar vs. 43% proveniente de donante cadavérico (8 fueron aloinjertos aptos para el peso, y 5 injertos reducidos) sin diferencias significativas entre las dos técnicas en cuanto a las características clínicas preoperatorios. Un paciente fue candidato a retrasplante en el postoperatorio inmediato, pero falleció sin haberse realizado (Tabla 1).

### **Estado de Severidad:**

La evaluación de la severidad mediante la escala PELD al ingreso mostró un puntaje promedio de  $16 \pm 7$  (11-20) sin diferencias significativas entre los tipos de donante ( $17 \pm 9$  vs.  $15 \pm 5$ ;  $p=0,47$ ). Las entidades morbidas más frecuentemente encontradas al ingreso del TH hepático fueron hipoalbuminemia (56,6%), coagulopatía (30%) y acidosis metabólica (26,7%). El hematocrito promedio al ingreso fue de  $29.81\% \pm 3.72$  y la alteración hidroelectrolítica más frecuentemente encontrada fue la hipomagnesemia (43,3%) (Tabla 2).

### **Datos intraoperatorios**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las características intraope-

ratorias de los pacientes al estratificarlos según el tipo de donante, excepto por los tiempos de isquemia (d. vivo  $296 \pm 59$  min. vs. D. cadavérico  $556 \pm 144$  min.;  $p= <0.001$ ) y la utilización de plasma ( $246 \pm 141$  vs.  $457.5 \pm 363$ , respectivamente;  $p= 0.03$ ) (Tabla 1). En 83.5% de los casos se usó la dopamina como medicamento vasoactivo único. Sin embargo durante la reperfusión se utilizaron dosis fraccionadas de fenilefrina en bolos repetitivos de 0,01 mg. Las complicaciones intraoperatorias más frecuentemente encontradas fueron sangrado severo (43.7%), acidosis metabólica (10.7%) e hipotermia (7.14%). No se encontraron reportes de shock hipovolémico o síndrome postreperfusión durante este periodo. Ningún caso de regurgitación gástrica fue reportado durante la inducción.

### **Estancia en UCI y morbimortalidad postoperatoria:**

El tiempo promedio de estancia global en UCI fue de  $19.4 \pm 16.4$  días (9-26). 24 pacientes tuvieron complicaciones relevantes durante este periodo inicial, siendo las más frecuentes sepsis severa (35.7%), trombosis portal (35.7%), fístula biliar (14.2%) y disfunción pulmonar aguda (10.7%) para una mortalidad global de 33.3% ( $n=10$ ) sin diferencias significativas entre las técnicas de donante vivo o cadavérico (30% vs. 38%;  $p=0.6$ ). Debido a que un alto porcentaje de los casos de sepsis postoperatoria se originaron a partir de un foco abdominal, se requirieron intervenciones múltiples que ameritaron una prolongación importante de los tiempos de ventilación mecánica, en ocasiones para facilitar la realización de lavados peritoneales secuenciales (Tabla 3).

### **Factores asociados a mortalidad**

El análisis bivariado, demostró que el riesgo relativo de muerte temprana fue consistente con ciertos estados mórbidos perioperatorios. Los bajos niveles de plaquetas ( $161 \times 10^3$  vs.  $235,3 \times 10^3/\text{ml}$ ;  $p= 0.04$ ) y de albúmina ( $2,56 \pm 0.75$  vs.  $3,15 \pm 0.75$ ;  $p=0.024$ ) al ingreso fueron significativamente menores en los pacientes que fallecieron (RR para muerte temprana: 3.5 (IC95% 1.94-6.28,  $p= 0.03$ ; RR: 2.7 (IC95% 1.1-7.21),  $p= 0.04$ ). Aunque los pacientes con retardo pondoestatural severo fueron mucho más frecuentes en los malos desenlaces (80% vs. 40%) no se logró una significancia estadística en la asociación. Otras variables como el antecedente de cirugía previa, la presencia de ascitis severa o alteraciones electrolíticas al ingreso no tuvieron significancia de asociación (Tabla 4).

El uso de coloides (en todos los casos se usó succinato de gelatina, "Gelofusine") de manera

**Tabla 1**  
Características Demográficas e intraoperatorias según tipo de donante

Variable Global	D. Vivo (n=17)	D. Cadáver (n=13)	p	
Edad Promedio (meses)	11,96 ± 4,80	10,68 ± 3,55	13,52 ± 5,09	0,08
Sexo Femenino (%)	18 (60)	9 (53)	9 (69)	0,61
Peso (Kg)	7,29 ± 1,20	7,83 ± 0,85	7,37 ± 1,19	0,22
Talla (cms)	65,3 ± 6,52	66,28 ± 3,65	66 ± 7,38	0,89
PELD promedio	16 ± 7	17 ± 9	15 ± 5	0,47
Tipo de donante				
Cadavérico	13	0	13	
Familiar	15	15	0	
Vivo no relacionado	2	2	0	
Cirugía Previa	16	9	7	
Etiología de la falla hepática				
Atresia Vía Biliar	28 (93)	16 (94)	12 (92)	0,84
Sind. Alagille	2	1	1	
Grupo Sanguíneo				
O (+) (%)	19 (63)	13 (76)	6 (46)	0,08
A (+)	9	4	5	
Otros	2	0	2	
Tiempos Quirúrgicos				
Duración de Cx (min)	350 ± 97	377 ± 69	350 ± 69	0,29
Duración de Anestesia (horas)	408 ± 78	409 ± 64	400 ± 61	0,69
Tiempo de isquemia (horas)	407 ± 173	296 ± 59	556 ± 144	<
Fase Anhepática (minutos)	91 ± 43	86 ± 25	96 ± 17	0,22
Uso de Productos Sanguíneos				
GRE (cc)	431,6 ± 351	446,5 ± 228	412 ± 385	0,76
PFC	371,3 ± 367	246,04 ± 141	457,5 ± 363	0,03
Plaquetas	13,3 ± 28	13 ± 28	25 ± 28	0,25
Crioprecipitados	17,8 ± 35	33 ± 25	24 ± 20	0,29
Sangrado Intraoperatorio	987,2 ± 238	923 ± 197	875 ± 185	0,5

**Tabla 2**  
Comorbilidad asociada al ingreso y relación con tipo de donante

	Global (%)	D. vivo (%)	D. Cadáver (%)	p
Recuento Plaquetario < 100.000/mm <sup>3</sup>	2 (6,7)	1 (5,8)	1 (7,6)	0,84
Disfunción coagulación (INR > 1,5; PTT > 45 seg.)	9 (30)	4 (30)	5 (29)	0,37
Anemia severa (Hto < 25%)	1 (3,3)	0	1 (7,6)	0,24
Edema Cerebral	0	0	0	
S. Hepatopulmonar	0	0	0	
S. Hepatorrenal	0	0	0	
acidosis metabólica (HCO <sub>3</sub> < 17 mmol/L; BE < -7)	8 (26,7)	3 (17,6)	5 (38,4)	0,2
Hiponatremia (Na sérico < 130 mmol/L)	0	0	0	
Hipocalemia (K sérico < 3,5 mmol/L)	3 (10,7)	1	2	0,39
Hipomagnesemia (Mg sérico < 2 mg/dl)	13 (43,3)	9	4	0,12
Hipoalbuminemia (Alb. sérica < 3 gr/dl)	17 (56,6)	13	4	0,012

**Tabla 3**  
Complicaciones Postoperatorias y correlación con tipo de donante

Complicación	Vivo (n= 17)	Cadáver (n=13)	R.R (IC95% )	p
Trombosis Portal	6	3	1,52 (0,46-4,99)	0,4693
Sepsis severa	5	5	0,76 (0,27-2,09)	0,6023
Fístula Biliar	3	2	1,14 (0,22-5,89)	0,8691
Disfunción pulmonar aguda	1	1	0,76 (0,05-11,1)	0,8439
Fístula Intestinal	0	2	N.C.	0,12
Rechazo hiperagudo	0	1	N.C.	0,2448
Lesión neurológica aguda/muerte cerebral	1	1	0,76 (0,05-11,1)	0,8439
Trombosis arterial	2	0	N.C.	0,0941
Mortalidad por tipo de donante	5 //	5//	1,83 (0,86-3,89)	0,0785

RR= riesgo relativo; IC95%= Intervalo de confianza del 95%;NC= no cuantificado

**Tabla 4**  
Factores perioperatorios y riesgo de malos desenlaces en trasplante hepático para menores de 10 Kg

Variables	RR	95% IC	RA	p
<b>Preoperatorio</b>				
Trombocitopenia (<100 x 10 <sup>3</sup> /ml)	3.5	1.94 - 6.28	0.71	0.03
Niveles de Albúmina Sérica (<2.5 gr/ml)	2.7	1.1 - 7.21	0.34	0.04
RPE Severo (< percentil 5 del peso para la edad)	2.31	0.59 - 9.02	0.23	0.18
<b>Intraoperatorio</b>				
Uso de Coloides (succinato de gelatina)	0.33	0.12 - 0.91	-0,33	0,02
Sangrado Severo Intraoperatorio	1.71	0.60 - 4.86	0.17	0.30
Hipotermia	3.5	1.94 - 6.28	0,71	0,03
Disfunción Renal Intraoperatoria	3.2	1.87 - 5.54	0.68	0.15
<b>Postoperatorio Temprano</b>				
Trombosis Portal	2.33	0.89 - 6.11	0.31	0,09
Sepsis severa	3.5	1.2 - 10.9	0.41	0 01
Disfunción pulmonar aguda	2,19	0.85 - 5.61	0.31	0,12
Fistula Intestinal	2.25	0,83 - 6,04	0,37	0,19
Lesión neurológica aguda/muerte cerebral	3,5	1,94 - 6,28	0,71	0,03
Trombosis arterial	2,25	0,86 - 3,89	0,37	0,19
Extubación temprana (primeros 3 días)	Ene-00	0,91 - 0,64	-0,56	0,003

RPE= Retardo Pondoestatural, 95%IC= Intervalo de confianza del 95%; RA=Reducción de riesgo absoluto

combinada con cristaloides durante la reposición hidroelectrolítica intraoperatoria mostró un efecto protector (disminución del riesgo absoluto= 33%; p=0.02). La hipotermia severa no controlada se correlacionó con muerte temprana en el postope-

ratorio (RR:3.5; 95%IC 1.94-6.28; p=0.03). Las demás complicaciones como sangrado intraoperatorio (RR: 1.71), acidosis severa (RR: 1.72) y disfunción renal intraoperatoria (RR: 3.15) no alcanzaron el nivel de significancia para la asociación.



Las complicaciones postoperatorias fueron las más relacionadas con malos desenlaces en pacientes menores de 10 kg llevados a TH. Las más frecuentes fueron la sepsis severa y las lesiones neurológicas agudas (edema cerebral severo, hemorragia intracerebral) [RR: [3.5 (IC95% 1.2-10.9)  $p=0.01$ ; RR: 3.5 (IC95% 1.94-6.28)  $p=0.03$ ; respectivamente]. La disfunción pulmonar ocupó también un puesto importante entre el grupo de eventos mayores postoperatorios. Un alto porcentaje de los pacientes fallecidos presentaron en su estancia inicial una falla en el proceso de extubación temprana (antes de los tres primeros días de estancia en UCI;  $p=0.003$ ).

### Análisis de sobrevida

La sobrevida global acumulada a 3 meses en nuestros pacientes fue de 66.7%. Al analizar los datos de evolución postoperatoria y estratificar los pacientes en tres grupos históricos (1996-dic 2000; 2001-dic 2003 y 2004-marzo 2006) se encontró una mejoría significativa en la sobrevida temprana (18%; 33.4% y 78.3% respectivamente;  $p<0.001$ ) (figura 1) a pesar de que se encontró una mayor severidad de enfermedad en el momento del THO en el grupo más reciente ( $19 \pm 8$  vs.  $13 \pm 4$ ;  $p=0.03$ ). El uso de coloides en el intraoperatorio de manera secuencial fue mayor para el grupo estudiado más reciente (2004-2006) ( $578 \pm 239$  ml vs.  $77 \pm 64$ ;  $p=0.01$ ).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este trabajo resume el manejo perioperatorio de pacientes pediátricos con pesos extremos y enfermedad hepática terminal que requieren una cirugía tan invasiva como lo es el trasplante hepático.

Nuestros datos muestran un mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de atresia biliar que lo reportado normalmente en la literatura<sup>6,7</sup>. Estos pacientes, que muy frecuentemente han requerido procedimientos como la portoenteroanastomosis de Kassai, se relacionan con déficit nutricional crónico, síndromes de mal absorción, fuga proteica y retardo pondoestatural severo<sup>8,9</sup>. Aunque no alcanzó significancia estadística, un gran porcentaje de pacientes con malos desenlaces en nuestro trabajo presentaban retardo pondoestatural severo. Estas situaciones en conjunto, se relacionan muy frecuentemente con el desarrollo de ventilación prolongada, fistulas bilioentéricas y sepsis severa/difunción multiorgánica (DMO).

A pesar de lo anterior, muchos de nuestros pacientes ingresaron de forma ambulatoria (42.5%) lo cual puede hacernos pensar que se requiere un

adecuado programa multidisciplinario para que estos pacientes (que se encuentran en un alto riesgo de presentar complicaciones postoperatorias), puedan tener una vigilancia íntegra en búsqueda de signos tempranos que indiquen compromiso sistémico. Cualquier cambio en el patrón de crecimiento de estos niños debe poner en alerta al equipo de trasplantes para agilizar la realización del THO, al igual que los patrones refractarios de deterioro en los diferentes componentes del proceso de coagulación.

Para cualquier equipo de trasplantes es gratificante observar cómo las tasas de sobrevida de un programa tan complejo como lo es el de trasplante pediátrico, mejoran contundentemente con el paso de los años. El continuo entrenamiento por parte del equipo, la retroalimentación y los sistemas de vigilancia perioperatoria han permitido que la brecha existente con los resultados en pacientes adultos se haya estrechado. El porcentaje de pacientes con puntajes elevados de severidad de la enfermedad hepática disminuyó de manera significativa, debido a los avances en el cuidado médico y las alternativas farmacológicas. El PELD es un puntaje diseñado para determinar la probabilidad de sobrevida en pacientes en listas de espera; como en otros estudios<sup>10</sup> nosotros concluimos que no es un adecuado puntaje que tenga poder de predicción de resultado en THO.

Llama la atención el efecto protector que podría mostrar el uso racional de coloides para reanimación intraoperatoria junto con los cristaloides. Las bases fisiológicas que apoyan esta observación, radican en la disminución del edema intersticial (principalmente en la pared intestinal), relacionado con la reanimación vigorosa en pacientes de entrada con presiones intravasculares coloidosmóticas notablemente deterioradas. Estos hallazgos han sido demostrados en cirugía abdominal mayor y de colon y recto<sup>11</sup>. Igualmente, y en reciprocidad con importantes estudios de mortalidad en cirugía pediátrica, la eutermia juega un papel fundamental en el desarrollo de procesos enzimáticos y de metabolismo celular. La hipotermia no controlada en estos pacientes se relaciona con mayor sangrado, acidosis refractaria y disfunción mitocondrial, conduciendo indefectiblemente a la muerte al paciente crítico pediátrico.

Un marcador importante de desenlaces fatales, como es la disfunción pulmonar postoperatoria en el paciente de THO merece especial atención y requiere notables esfuerzos desde el punto de vista ventilatorio y hemodinámico para resolverlo eficazmente. Aunque nuestros datos no mostraron una

asociación significativa de la disfunción pulmonar con muerte temprana en el postoperatorio, la literatura reciente hace especialmente énfasis en esta entidad de grandes repercusiones en el resultado final en THO. Sin duda, el papel que cumple la presencia de sepsis en estos pacientes inmunosuprimidos, quienes requieren mayor cantidad de inmunosupresores, es fundamental y debe ser vigilado muy de cerca, y ser tratado agresivamente con premura.

Por último, somos concientes de los efectos que sobre los resultados puede ocasionar el número reducido de pacientes que se lograron reunir en las cohortes. Es probable que muchas asociaciones verdaderas no se hicieran evidentes y otras parecieran sobredimensionadas. Lamentablemente, la incidencia de falla hepática en pacientes menores de 1 año es bastante reducida (3/100 pacientes en

lista de espera para un trasplante hepático son menores de un año), haciendo que el número de casos sea muy limitado. Nuestro empeño por mostrar los intervalos de confianza para nuestras observaciones y la reducción del riesgo absoluto darán al lector una mejor comprensión sobre nuestras principales conclusiones.

Concluimos que, existe una relación directa entre hipoalbuminemia y trombocitopenia con mortalidad temprana en pacientes menores de 10 Kg sometidos a THO. Los tiempos prolongados en salas de cirugía y la hipotermia se asocian a complicaciones mayores postoperatorias y muerte. La sepsis severa y los eventos neurológicos agudos se deben considerar eventos ominosos en THO. A pesar de los notables avances en el cuidado perioperatorio, se debe procurar una mayor optimización de las condiciones perioperatorias en estos pacientes.

## ANEXO DEFINICIÓN DE VARIABLES

**Fecha de nacimiento:** dd-mm-aaaa

**Edad:** Tiempo en meses de nacido hasta el día en que se realizó el TH

**Fecha del trasplante hepático:** dd-mm-aaaa

**Peso:** En Kilogramos al día de realización del TH

**Talla:** En centímetros al día de realización del TH

**Percentil de peso:** Desviación estándar según las curvas de crecimiento normales para la edad, sexo y talla desarrolladas por la OMS para Latinoamérica.

**Sexo:** Masculino (1)/ Femenino (0)

**Tipo de ingreso:** Lugar de proveniencia inmediata antes del trasplante hepático (hospitalizado en UCI, Hospitalizado en pisos, o proveniente de urgencias (ingreso ambulatorio))

**Tipo de donante:**

**a. Intrafamiliar:** Cuando el donante es un familiar en primer grado de consanguinidad.

**b. Cadavérico:** cuando después de diagnosticada la muerte cerebral de un individuo las pruebas de histocompatibilidad muestran la posibilidad de aceptación del injerto por parte del receptor.

**c. Donante vivo no relacionado:** Cuando el donante es una persona diferente a los familiares en primer grado de consanguinidad.

**Grupo sanguíneo del receptor:** Según del antígeno de histocompatibilidad y factor rH

**Indicación del TH:** Diagnóstico etiológico de la falla hepática. Según los diagnósticos de hospitalización provenientes del estudio realizado en el protocolo de ingreso a lista de espera en trasplante hepático

**Kassaii previo:** Cirugía consistente en una portoenterostomía durante el tratamiento inicial quirúrgico de los pacientes con atresia de vía biliar. La razón para esta variable es la pérdida de la arquitectura normal del árbol biliar y la gran cantidad de adherencias que prolongan el procedimiento con aumento del sangrado intraoperatorio y aumento en la incidencia de lesiones accidentales del intestino.

**Tiempo de cirugía:** En minutos desde el inicio de la incisión quirúrgica hasta el cierre de ésta.

**Tiempo de Anestesia:** En minutos desde el inicio de la monitorización no invasiva e inducción hasta el momento del traslado a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico.

**Tiempo de isquemia:** En minutos desde la perfusión de la solución de preservación al hígado del donante hasta el momento de la reperfusión por la vena porta una vez colocado al receptor.

**Fase Anhepática:** En minutos desde el momento de pinzamiento de la vena porta hasta el retorno de la circulación portal y reperfusión del injerto hepático.

**Presencia de Ascitis:** (si/no) Al momento de la apertura de la cavidad abdominal según el reporte del cirujano.

**Cristaloides:** Cantidad en mililitros de soluciones tales como solución salina normal o Ringer lactato utilizadas durante el intraoperatorio

**Glóbulos Rojos Empaquetados (GRE):** Cantidad en mililitros de eritrocitos empaquetados provenientes del banco de sangre que fueron transfundidos al receptor durante el intraoperatorio de TH.

**Plasma fresco congelado (PFC):** Cantidad en mililitros de PFC provenientes del banco de sangre que

fueron transfundidos al receptor durante el intraoperatorio de TH.

**Plaquetas:** Cantidad de mililitros de concentrado de plaquetas provenientes del banco de sangre que fueron transfundidas al receptor durante el intraoperatorio de TH.

**Crioprecipitados:** Cantidad en mililitros de crioprecipitados provenientes del banco de sangre que fueron transfundidas al receptor durante el intraoperatorio.

**Coloides:** Cantidad en mililitros de Oxipoligelatinas, dextrans o almidones infundidos al receptor durante el intraoperatorio del TH

**Albúmina Intraoperatoria:** Cantidad en gramos de Albúmina humana aplicada durante el procedimiento del TH

**Sangrado intraoperatorio:** Cantidad en mililitros estimada durante el procedimiento del TH, y contabilizado mediante la cuantificación de sangre aspirada del campo quirúrgico, y la presente en compresas y gasas.

**Anestésicos utilizados:** Se evaluó:

**a. tipo de inducción:** Inhalatoria con sevoflurane, endovenosa

**b. Gas de mantenimiento:** Isoflurane, sevoflurane, desflurane

**c. Opioide:** Fentanil, remifentanil, alfentanil

**d. Relajante muscular:** pancuronio, cisatracurio, vecuronio, rocuronio

**Segmentos implantados:** En caso de donante vivo, con dos probabilidades posibles. Segmentos II y III y segmentos I y II.

## Laboratorios de inicio y final del procedimiento

Se registraron para este efecto los datos del pre-trasplante inmediato o en su defecto los primeros laboratorios tomados al inicio del procedimiento junto con los datos de los últimos laboratorios tomados al final de de cirugía.

Hemoglobina (g/dl)

Hematocrito (%)

Plaquetas (/ mm<sup>3</sup>)

PT (segundos)

INR

TPT (segundos)

Fibrinógeno (mg/dl)

Dímero D (ng/dl)

Creatinina (mg/dl)

Sodio sérico (mmol/L)

Potasio sérico (mmol/L)

Cloro Sérico (mmol/L)

Calcio Sérico (mg/dl)

Magnesio sérico (mg/dl)

Albúmina Sérica (g/dl)

Bilirrubina total (mg/dl)

Ph arterial (logaritmo natural)

PaCO<sub>2</sub> (mmHg)

HCO<sub>3</sub> (mmol/L según el cálculo proveniente de la ecuación de Hendersson-Hasselbach)

BE (milimoles de base necesarios para amortiguar el exceso de hidrogeniones)

FiO<sub>2</sub> (fracción inspirada de oxígeno al momento de toma de los gases arteriales).

## REFERENCIAS

- Otte JB. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplantation* 6:378-387, 2002.
- Mathew MC, Wendon JA. Perioperative management of liver transplantation patients. *Curr Op Crit Care* 7:275-280, 2001.
- Reporte anual OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) 2005. [http:// www.optn.org/latest data/rptData.asp](http://www.optn.org/latest_data/rptData.asp).
- Colombani PM, Cigarroa FG, Schwarz K, et al. Liver transplantation in infants younger than 1 year of age. *Ann Surg.*; 223(6):658-62; 1996.
- Sokal EM, Veyckemans F, De ville DE, et al. Liver transplantation in children less than 1 year of age. *J Pediatr* 117:205-210,1990.
- Cacciarely TV, Esquivel CO, Moore DH, et al. Factors affecting survival after orthotopic liver transplant in infants. *Transplantation*; 64: 242-248; 1997.
- Dehghani SM, Gholami S, Bahador A, et al. Morbidity and mortality of children with chronic liver diseases who were listed for liver transplantation in Iran. *Pediatr Transplant*;11(1):21-3; 2007.
- Nio M, Sano N, Ishii T, et al. Long-term outcome in type I biliary atresia. *J Pediatr Surg.*; 41(12):1973-5; 2006.
- Odievre M. Long-term results of surgical treatment of biliary atresia. *World J Surg*; 2(5):589-93; 1978.
- Sangkhathat S, Patrapinyokul S, Tadtayathikom K, Osatakul S. Peri-operative factors predicting the outcome of hepatic porto-enterostomy in infants with biliary atresia. *Med Assoc Thai.*;86(3):224-31; 2003.
- Asthana S, McClean P, Stringer MD. Does the pediatric end-stage liver disease score or hepatic artery resistance index predict outcome after liver transplantation for biliary atresia?. *Pediatr Surg Int.* 22(9):697-700; 2006.
- Volta CA, Alvisi V, Campi M, et al. Influence of different strategies of volume replacement on the activity of matrix metalloproteinases: an in vitro and in vivo study. *Anesthesiology.*;106(1):85-91; 2007.