



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional de Occidente



Complicaciones en el paciente pediátrico post trasplantado hepático

**PARA OBTENER EL GRADO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA**

PRESENTA

ME. Julia Cristina Córdova Muñoz

DIRECTOR DE TESIS

MNH. Elizabeth Hernández Chávez

Guadalajara, Jalisco, Octubre 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

R-2021-1302-055

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO.

JULIA CRISTINA CÓRDOVA MUÑOZ

“COMPLICACIONES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO POST TRASPLANTADO HEPÁTICO”.

DIRECTOR DE TESIS

DRA. ELIZABETH HERNÁNDEZ CHÁVEZ

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

Alumno (a):

ME. Julia Cristina Córdova Muñoz

Residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

Matrícula: 98297694

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Tel: (33)36170060, ext. 31727.

Correo electrónico: yuyis_july_91@hotmail.com

Director de tesis:

MNH. Elizabeth Hernández Chávez

Médico adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

Matrícula: 11413468

UMAE, Hospital de Pediatría CMNO, IMSS.

Av. Belisario Domínguez No. 735, Col. Independencia.

CP 44300. Guadalajara, Jalisco.

Tel: (33) 36683000, ext. 31727

Correo electrónico: elizabethernandezchavez@hotmail.com

Codirector de tesis:

MNH. Sergio Pacheco Sotelo

Médico adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

Matrícula: 991412290

UMAE, Hospital de Pediatría CMNO, IMSS.

Av. Belisario Domínguez No. 735, Col. Independencia.

CP 44300. Guadalajara, Jalisco.

Tel: (33)36683000, Ext. 31727

Correo electrónico: sergio.pachecos@imss.gob.mx

Investigador Asociado:

Dr. Juan Rafael Zarate Guerrero

Médico adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

Matrícula: 991422326

UMAE, Hospital de Pediatría CMNO, IMSS.

Av. Belisario Domínguez No. 735, Col. Independencia.

CP 44300. Guadalajara, Jalisco.

Tel: (33)36683000, Ext. 31727

Correo electrónico: jurazag@hotmail.com

ÍNDICE

I.	RESUMEN ESTRUCTURADO	8
II.	MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	11
III.	JUSTIFICACIÓN	34
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	35
V.	OBJETIVOS	35
VI.	HIPÓTESIS.....	36
VII.	MATERIAL Y METODOS	36
A.	Tipo y diseño:.....	36
D.	Criterios de selección:	37
E.	Variables de estudio:.....	37
F.	Definición de variables:	38
G.	Cuadro de operacionalización de variables	40
H.	Desarrollo del estudio y procedimiento.....	42
H.	Análisis estadístico.....	42
VIII.	ASPECTOS ÉTICOS	43
IX.	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	45
X.	RESULTADOS	46
XI.	DISCUSIÓN.....	61
XII.	CONCLUSIÓN	66
XIII.	BIBLIOGRAFÍA	67
XIV.	ANEXOS.....	75
A.	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	75

ABREVIATURAS

PELD. Puntuación de la Enfermedad Hepática Terminal Pediátrica

UMAE. Unidad Médica de Alta Especialidad

CMNO. Centro Médico Nacional de Occidente

UTIP. Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

SPSS. Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales

CENATRA. Centro Nacional de Trasplantes

AASLD. Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas

SPLIT. Estudios para el Trasplante Hepático Pediátrico

INR. Índice internacional normalizado

VIH. Virus de inmunodeficiencia humana

VHC. Virus de hepatitis C

VHB. Virus de hepatitis B

VHA. Virus de hepatitis A

CMV. Citomegalovirus

VEB. Virus de Epstein Barr

UNOS. Red Internacional de la distribución de órganos para trasplante

MELD. Puntuación del modelo de enfermedad hepática terminal

IL-2. Interleucina 2

TH. Trasplante hepático

IV. Intravenoso

MG. Miligramos

KG. Kilogramos

MG/L. Miligramos / litro

GGT. Gamma glutamil transferasa

ADN-VEB. Ácido desoxirribonucleico del Epstein Barr

DE. Desviación Estándar

CMB. Circunferencia media de brazo

SARS-COV-2: Virus de Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus de tipo 2

DEDICATORIA.

A mis amigos y mi novio, que siempre han estado ahí por apoyarme

A mis maestros por sus conocimientos compartidos y enseñanzas de vida, en especial a la Dra. Elizabeth Hernández por ayudarme y alentarme a mejorar.

A mis papás porque aunque ya no están físicamente, me enseñaron a ser perseverante y luchar por mis sueños.

A Dios que sin Él no hubiera podido terminar este proyecto.

Gracias.

I. RESUMEN ESTRUCTURADO

“Complicaciones en el paciente pediátrico post trasplantado hepático”

Antecedentes

Desde décadas anteriores, el trasplante de hígado pediátrico se ha convertido en una operación de vanguardia con excelente éxito y mortalidad limitada. La supervivencia del injerto y del paciente ha progresado como resultado de las mejoras en manejo médico, quirúrgico y anestésico, sin embargo algunos pacientes que han recibido un trasplante hepático desarrollarán complicaciones tempranas o tardías que pueden resultar en el fallo del órgano trasplantado.

La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas, ha establecido que las complicaciones tempranas se presentan con mayor frecuencia dentro de los primeros 3 meses posterior al trasplante (complicaciones vasculares, biliares, disfunción primaria del injerto, infecciones y rechazo agudo) y las complicaciones tardías se presentan después de 3 meses de realizado el trasplante (rechazo crónico, enfermedad recurrente, infecciones, malignidad o afectación en calidad de vida). Datos recientemente publicados en el registro SPLIT (Studies for Pediatric Liver Transplantation, por sus siglas en inglés) que agrupa a 38 centros de trasplante y más de 1,761 receptores pediátricos de Estados Unidos y Canadá, informan que la incidencia general de trombosis de arteria hepática es una causa importante para la pérdida del injerto con una incidencia del 5.7% al 8.4%; las complicaciones biliares tempranas son reportadas más frecuente en trasplantes segmentarios (21.8%) en comparación con los trasplantes completos (5.8%); mientras que las infecciones, insuficiencia orgánica multisistémica y enfermedad linfoproliferativa, como complicaciones de la inmunosupresión, representan el 41% de las muertes tardías en el trasplante hepático.

La literatura muestra que en los centros europeos y norteamericanos la supervivencia a uno y 5 años en niños es mayor que la reportada en Latinoamérica, las cuales son del 90 y 85% vs 85 y 75%, respectivamente.

Grandes series pediátricas demuestran mejores tasas de supervivencia en pacientes con menos de 25 puntos de acuerdo a la escala de PELD (Pediatric End-stage Liver Disease, por sus siglas en inglés) y con un peso superior a 10 kg. Los factores de supervivencia del injerto hepático incluyen peso del órgano, tiempo de isquemia fría, tiempo de ventilación mecánica y la enfermedad hepática de base. La utilización de injertos de hígado dividido y de donantes vivos relacionados ha proporcionado mayor cantidad de órganos para los pacientes pediátricos. Nuevos regímenes de inmunosupresión, incluida la terapia de inducción, han tenido un impacto significativo en el injerto y supervivencia del paciente.

Objetivo general

- a) Describir la frecuencia de complicaciones en el paciente pediátrico post trasplantado hepático en un hospital de tercer nivel.

Tipo y diseño del estudio: Estudio retrospectivo. Se incluyeron pacientes pediátricos que se trasplantaron de hígado en el período de enero de 2005 a mayo de 2021.

Resultados: Se realizaron 48 trasplantes en el periodo de enero 2005 a mayo de 2021, 36 mujeres y 12 hombres, 6 ± 5 años al momento de trasplante. Las principales etiologías de trasplante hepático fueron atresia de vías biliares (63%), quiste de colédoco (9%) y hepatitis autoinmune (6%). El tiempo isquemia fue menor en paciente de receptor vivo. En cuanto al tipo de injerto, 39 (81.25%) fueron de donador cadavérico y 9 (18.75%) fueron de donador vivo. La complicación médica temprana más frecuente fue las cardiopulmonar en 21 pacientes (43.75%) y la complicación médica tardía más frecuente fue la infecciosa en 10 pacientes (20.83%); la complicación quirúrgica temprana y tardía más frecuente fue la vascular en 16 pacientes y 4 pacientes respectivamente (33.33% y 8.3%). La supervivencia al año fue de 32% y a los cinco años es de 33%.

- ✓ **Conclusiones:** El presente trabajo es un estudio exploratorio acerca de las principales complicaciones en el paciente post trasplantado hepático. De acuerdo a los resultados de este estudio se concluye que la sobrevida del injerto hepático en CMNO Hospital de pediatría es menor a las reportadas en otros centros nacionales.

II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

ANTECEDENTES GENERALES

Introducción

El trasplante de hígado es el procedimiento de atención estándar para niños con enfermedad hepática en etapa terminal o enfermedad hepática fulminante en muchas partes del mundo. En 1963, Thomas E. Starzl fue el primero en realizar un trasplante ortotópico de hígado en un niño de 3 años con atresia biliar, pero el primer sobreviviente exitoso fue un paciente de 1 año con hepatoblastoma que recibió trasplante unos años después (1).

Los primeros intentos de trasplante hepático en México se realizaron en 1985 y el primer trasplante de hígado de donador cadavérico exitoso en un receptor adulto fue en 1988. El primer trasplante de hígado de donador vivo exitoso en México fue realizado en un paciente pediátrico en 2001 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (2). A nivel nacional se creó el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA, por sus siglas en español) en el año 2000; para el 2013 se concedieron licencias a 66 programas para realizar trasplante hepático (3).

Epidemiología

Los trasplantes pediátricos representan aproximadamente 7 a 8% del número total de trasplantes de hígado realizados en los Estados Unidos. En Estados Unidos se realizan al año 600 trasplantes hepáticos en niños; existen más de 15,000 receptores pediátricos según el Registro científico de receptores de trasplantes.

La escasez de donantes cadavéricos ha llevado a utilizar injertos de donantes vivos en aproximadamente 5% de los trasplantes. (4)

En México, de acuerdo al CENATRA, se realizaron durante el año del 2020, 72 trasplantes de hígado siendo 10 de donador vivo y 62 de donador cadavérico aún teniendo 311 pacientes en lista de espera (3).

En el Centro México Nacional de Occidente durante el 2020, se realizaron solamente 3 trasplantes hepáticos de donador vivo en niños, viéndose disminuida

la frecuencia de trasplantes por la condición de la pandemia secundaria a SARS-COV-2.

El principal obstáculo para el desarrollo de trasplante de hígado en México es la baja tasa de donación. No hay información nacional disponible sobre la mortalidad en lista de espera (5)

Actualmente, en Europa y Estados Unidos la tasa de supervivencia en pacientes pediátricos post trasplantados hepáticos al año y a los cinco años es del 90 y el 85% y del 88 y el 85%, respectivamente (63). En el Hospital Infantil de México, reportan una supervivencia de 85 y 75 % a uno y cinco años durante el período de 2001 a 2011 (5).

Indicaciones y contraindicaciones de trasplante hepático

Las indicaciones de trasplante de hígado en los niños son: enfermedad hepática en etapa terminal con una disfunción sintética significativa (aguda o crónica), hipertensión portal intratable, ascitis refractaria, coagulopatía, encefalopatía, hemorragia variceal, episodios recurrentes de colangitis, peritonitis bacteriana espontánea, prurito refractario, xantomas deformantes, retraso del crecimiento a pesar del máximo apoyo nutricional, tumores hepáticos irreseables y ciertas enfermedades metabólicas (6).

Enfermedades colestásicas	Atresia de vía biliar Quiste de colédoco Colangitis esclerosante Nutrición parenteral Síndrome de Alagille Colestasis intrahepática familiar progresiva Histiocitosis de células de Langerhans
Hepatitis	Hepatitis B Hepatitis C

	Hepatitis autoinmune
Enfermedad metabólica	Deficiencia de alfa 1 antitripsina Fibrosis quística Defecto de ciclo de la urea Academia orgánica Tirosinemia Enfermedad de Wilson Glucogenosis
Tumores	Hepatoblastoma Hemangioendotelioma Carcinoma hepatocelular Sarcoma
Otros	Cirrosis criptogénica Síndrome de Budd Chiari Fibrosis hepática congénita Enfermedad de Caroli Síndrome hepatopulmonar
Falla hepática aguda	

Tabla 1. Indicaciones de trasplante hepático en niños (7)

Las contraindicaciones actuales para el trasplante hepático en niños son las siguientes (8):

1. Tumor maligno extra hepático no resecable
2. Insuficiencia orgánica multisistémica con insuficiencia orgánica en etapa terminal concomitante que no se puede corregir por un trasplante combinado
3. Sepsis no controlada
4. Daño neurológico grave irreversible
5. Defectos incorregibles que limitan la vida en órganos críticos como corazón, pulmones y riñones.

Puede haber algunas contraindicaciones relativas, como la falta de apoyo social; sin embargo, este es un dilema ético en pediatría y, en ocasiones, trabajo social y los servicios de protección pueden estar involucrados.

Indicadores pronósticos del candidato a trasplante

En el análisis de 1611 pacientes del estudio de “Pediatric Liver transplantation” en el 2013, muestra que los factores que influyen en la supervivencia temprana incluyen la edad al momento del trasplante, el diagnóstico y la gravedad de la enfermedad. Se informó que la supervivencia de los lactantes < 10 kg era menor que la de los niños con mayor peso. (9). Por otro lado, en el análisis del 2015 del Registro Nacional de Estados Unidos, muestra que en todos los órganos sólidos, los receptores en edad adolescente tuvieron una peor supervivencia de órganos trasplantados que los niños de menor edad (10).

Se ha informado que las tasas de supervivencia son más bajas para la insuficiencia hepática aguda (7) y tumores hepáticos, en comparación con otras indicaciones (11). La literatura médica demuestra que la pérdida del injerto secundaria a trombosis de la arteria hepática en niños con < 10 kg tiene una alta mortalidad (12).

Datos del registro SPLIT (Studies for Pediatric Liver Transplantation, por sus siglas en inglés) muestra que la edad del donante menor de 1 año, el uso de aloinjerto de técnica variante y el INR en el momento del trasplante son factores pronósticos importantes que afectan la supervivencia después del trasplante (13).

Evaluación del candidato

Una vez indicado el trasplante, Paloma Jara y colaboradores en el libro “Trasplante hepático pediátrico” del 2016, sugieren realizar una valoración general del paciente, con especial atención a aspectos que puedan condicionar la cirugía, repercusiones extra hepáticas de su enfermedad, todo ello con el objetivo de detectar y corregir trastornos que pudieran tener un impacto negativo sobre la evolución post trasplante (14).

Las valoraciones son las siguientes:

-Valoración hepática funcional y anatómica: estudio completo de coagulación para detectar alteraciones de hipercoagulabilidad y una valoración del sistema portal, vena cava inferior y arterial.

-Valoración cardiológica

-Valoración neurológica

-Valoración pulmonar: es importante detectar la existencia de síndrome hepato pulmonar, trastorno de ventilación o perfusión.

-Valoración renal: una de las variables pre trasplante a la que se reconoce un valor predictivo negativo sobre la supervivencia post trasplante es el fracaso renal, definido como descenso del aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min/1.73 m² o necesidad de diálisis.

-Valoración nutricional: la optimización de estado nutricional del candidato, mediante el soporte necesario en cada caso, se considera esencial dado a la importancia de evolución post trasplante.

-Valoración infecciosa: deberá asegurarse el cumplimiento y adelanto del calendario vacunal vigente y según la edad del candidato; dado el estado de inmunosupresión tras el trasplante, no deberá administrarse vacunas con virus atenuados un mes previo al trasplante y dos semanas previas para el caso de vacunas sin virus vivos.

-Valoración de exposición previa a infecciones: realización de serologías para VIH, VHC, VHB, VHA, CMV, VEB y herpes y prueba de tuberculina.

-Valoración psico social

-Inclusión en la lista de espera/priorización: la progresiva reducción del número de donantes cadáver se ha intentado contrarrestar con la generación de injertos de donador vivo, priorizando a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad. Todas las organizaciones para la distribución de órganos contemplan la posibilidad de una priorización máxima (urgencia 0) para situaciones de falla hepática aguda. Para el resto de candidatos con enfermedad hepática crónica, la priorización del trasplante se basa en la aplicación de sistemas de puntuación basada en criterios clínicos. Inicialmente, el Score Child Pugh, sin embargo éste con mayor

aplicabilidad en adultos. En el año 2000 la UNOS (United Network for Organ Sharing, por sus siglas en inglés), aprobó el empleo de nuevos scores: MELD (Model for End Stage Liver Disease, por sus siglas en inglés) y PELD (Pediatric End-stage Liver Disease, por sus siglas en inglés) para adultos, adolescentes mayores de 12 años y niños respectivamente (14).

Idoneidad de tamaño y edad

Se requiere un conocimiento preciso de la anatomía interna del hígado, que se divide en lóbulos y segmentos que tienen su propia red vascular y biliar separada. El hígado puede segmentarse, en relación a su vascularización, en 8 porciones o segmentos. Se ha establecido una correspondencia entre el peso del donante y el peso del receptor, para poder, así, decidir qué y cuánta porción del injerto sería la apropiada para el receptor. El hígado supone, en general, entre un 2 y un 3% del peso corporal de un individuo sano. El tamaño medio ideal del injerto está entre el 1 y el 3% del peso del receptor. Fuera de estas proporciones es de esperar que surjan complicaciones con más frecuencia (15). Sin embargo, para los pacientes pediátricos si surge ésta cuestión, ya que dada la escasez de donantes pediátricos relacionados en talla y peso con los candidatos a trasplante hepático en lista de espera, ha sido necesario perfeccionar las técnicas quirúrgicas para “adaptar” injertos o porciones de injerto a nuestros pacientes. Surgieron entonces técnicas, como la segmentación o reducción hepática, el Split (un único injerto se divide para dos receptores de un hígado de cadáver en 2 segmentos funcionales, siendo el segmento lateral izquierdo o lóbulo izquierdo trasplantado a un niño) y el trasplante hepático de donante vivo, en el que es necesario valorar con más precisión qué porción del hígado donante va a ser necesario para el paciente (16).

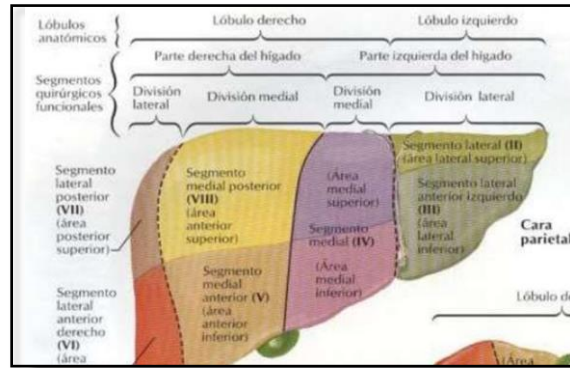


Figura 1. Anatomía de hígado (69)

En un estudio realizado en el 2005 por Tanaka y colaboradores, se observó que injertos cuyo peso era inferior al 1% del peso del receptor, tenían una capacidad metabólica menor que se reflejaba en un retraso en el aclaramiento de bilirrubina y una menor capacidad de síntesis expresada en un tiempo de protrombina menor. Esta función global disminuida puede predisponer a complicaciones quirúrgicas o sépticas, que, a su vez, agravan la función metabólica del injerto. Por otro lado, cuando el injerto era grande (relación peso-injerto/ peso-receptor mayor del 3%) o muy grande (relación igual o mayor del 5%), vieron que aumentaban las complicaciones vasculares y los fenómenos de rechazo agudo (17).

Técnica quirúrgica

El primer trasplante de hígado fue realizado por Thomas Starzl en 1963, fue en un niño de 2 años afectado por atresia biliar (18). El paciente falleció en el quirófano por hemorragia incontrolada. Después de este primer caso y hasta principios de los años 80's, la única opción técnica para el trasplante hepático pediátrico era trasplantar todo el hígado de un donante con un peso lo más cercano posible al del receptor. Dado el bajo número de donantes pediátricos, hasta el 50% de los niños en lista de espera morirían antes de poder recibir un trasplante (18). El desarrollo de técnicas que permiten a los cirujanos trasplantar porciones de hígado de donantes adultos ha cambiado por completo el destino del trasplante de hígado en pacientes pediátricos. De acuerdo al tipo de injerto de donde se obtiene el trasplante, se clasifica en trasplante de donador vivo relacionado, existe un lazo de consanguinidad; trasplante de donador vivo no relacionado, no existe un lazo

de consanguinidad y trasplante de donador cadavérico, el donador constituye un paciente con muerte cerebral (15).

Trasplante de donador cadavérico

Trasplante de hígado completo

El procedimiento de obtención de hígado completo en donantes pediátricos se puede realizar exactamente como en adultos, aplicando una combinación de la técnica de obtención inicial descrita por Starzl et al (19), y la técnica de lavado rápido descrita más recientemente (20). El trasplante pediátrico de hígado completo se puede realizar con dos técnicas diferentes: la técnica clásica con reemplazo de la vena cava inferior y la técnica piggyback con preservación de la vena cava inferior nativa (21). Si la vena porta es pequeña y esclerótica, debe disecarse proximalmente a la confluencia de la vena esplénica y mesentérica superior, dividiendo la vena coronaria del estómago (22). A continuación, se realizará la anastomosis de la vena porta mediante un injerto de vena de interposición de donante. En disecciones difíciles, la vena cava se puede sujetar por encima y por debajo del hígado antes de completar la movilización del propio hígado. En teoría, la continuidad del tracto biliar se puede restaurar mediante la anastomosis directa entre el conducto hepático del hígado nuevo y el conducto biliar común del receptor. Sin embargo, el tipo de reconstrucción biliar más común adoptado en pacientes pediátricos es la hepaticoyeyunostomía. En pacientes con atresia biliar, la reconstrucción utiliza la rama en Y de Roux previa de la portoenterostomía hepática, si es adecuado; de lo contrario, se crea una rama yeyunal en Y de Roux de 40 cm (22).

Trasplante de donador cadavérico de tamaño reducido o segmentario

Este procedimiento fue descrito por primera vez por Bismuth y colaboradores en 1983 (23), consiste en la obtención de todo el hígado de un donante cadáver adulto. En la descripción original, se realizó una hepatectomía derecha, mientras que el lóbulo izquierdo (segmentos hepáticos de Couinaud 1 a 4), incluida la vena cava, se trasplantó en un niño. Esta técnica de reducción parenquimatosa, muy

poco utilizada en la actualidad, permite a los cirujanos superar las diferencias de tamaño entre el donante y el receptor de hasta cuatro o cinco veces (24).

Trasplante de hígado dividido

El trasplante de hígado partido, como lo describió originalmente Pichlmayr en 1988, implica obtener un hígado completo de un donante cadáver y dividirlo en dos secciones a lo largo del ligamento redondo, dejando intactas las estructuras vasculares de las dos porciones del parénquima hepático (25). De esta forma, de un solo hígado se obtienen dos órganos parciales: el segmento lateral izquierdo (segmentos 2 y 3), que se puede trasplantar en un niño, y el hígado derecho extendido (segmentos 1 y 4-8), que se puede trasplantar a un adulto. Este procedimiento implica un tiempo de isquemia mucho más prolongado, lo que, al inicio de su adopción, condujo a resultados insatisfactorios, con una alta incidencia de disfunción primaria y complicaciones técnicas (26).

Trasplante de hígado de donador vivo

La primera descripción del procedimiento en el que los segmentos 2 y 3 se obtuvieron de un donante vivo (la madre) y se trasplantaron en un niño afectado por atresia de las vías biliares se remonta a 1988 (27). Los trasplantes de hígado relacionados, pronto llegaron a representar un número sustancial de casos pediátricos realizados en muchos centros de todo el mundo, y la única posibilidad de trasplantes de hígado en países donde la obtención de órganos cadavéricos no estaba permitida hasta hace unos pocos años (28).

Trasplante de donador vivo segmentario

La obtención de un donante vivo implica la realización de una lobectomía izquierda durante la cual los segmentos 2 y 3 se separan del hígado restante y la disección del parénquima a lo largo de una sección que corre hacia la derecha del ligamento redondo. Después de la disección del parénquima, la rama izquierda de la vena porta, la arteria hepática y la vena suprahepática izquierda se pinzan y disecan rápidamente y el lóbulo izquierdo se perfunde. El procedimiento del receptor es

similar al descrito para el trasplante de los segmentos 2 y 3 de un donante cadáver, salvo que la anastomosis arterial sólo puede realizarse en la rama izquierda de la arteria hepática. La rama es pequeña y generalmente se anastomosa directamente a la arteria hepática del receptor usando el microscopio operatorio (29)

La validez de este procedimiento es ampliamente reconocida y se han realizado más de 1200 casos en todo el mundo, con una mortalidad y morbilidad del donante de aproximadamente el 0.2 y el 10%, respectivamente. La morbilidad se relaciona principalmente con fístulas biliares, hernias incisionales y hemorragias. En la mayoría de los casos, los trasplantes de parentesco vivo, registran un excelente resultado para los receptores pediátricos, gracias a la posibilidad de realizar el trasplante antes de que la condición clínica del niño se deteriore. Los centros con más experiencia en esta área informan tasas de supervivencia entre el 80 y el 90% después de 1 año (29).

Características del donante.

En el caso de donador cadavérico, la idoneidad del órgano donante se evalúa mediante la evaluación de la información clínica y mediante pruebas bioquímicas. Se presta especial atención a la edad del donante, el tiempo de hospitalización en cuidados intensivos, las infecciones y la estabilidad hemodinámica. Las pruebas bioquímicas no sirven como buenos puntos de referencia de la capacidad funcional, incluso si las alteraciones electrolíticas graves y las tendencias de deterioro identifican un mayor riesgo (30). En casos dudosos, la biopsia del hígado del donante en el momento de la extracción del órgano o durante la evaluación de donantes vivos es útil para identificar enfermedad hepática preexistente o esteatosis. Se pueden utilizar criterios bastante amplios en donantes de aloinjertos completos, especialmente cuando el tiempo de isquemia es limitado, sin comprometer el resultado. Por el contrario, en el estudio de SPLIT (Studies for Pediatric Liver Transplantation por sus siglas en inglés) del 2002, se han propuesto criterios de selección restringidos cuando se considera el trasplante de hígado dividido. Los criterios de selección de donantes comúnmente aceptados

para la obtención de hígado dividido son: (1) edad de 15 a 50 años; (2) peso > 40 kg; (3) sin antecedentes de disfunción / daño hepático; (4) pruebas de función hepática dentro de 2 a 5 veces de los valores normales; (5) apariencia macroscópica normal del injerto; y (6) estabilidad hemodinámica (30).

Inmunosupresión

La inmunosupresión primaria se diseña sobre la base de un inhibidor de calcineurina como fármaco principal. Suele ser combinado con esteroides y/o con anticuerpos anti receptores de IL-2 (anti CD 25). El aspecto que más interesa en relación a la inmunosupresión, es el de minimizar la toxicidad y evitar las neoplasias. La elección dentro de los regímenes posibles de inmunosupresión, se realiza según las necesidades específicas del paciente, los efectos adversos y la experiencia de cada centro (14).

Pautas post TH inicial
1. Basiliximab + Metilprednisolona + Tacrolimus
2. Basiliximab + Tacrolimus
3. Metilprednisolona + Tacrolimus
Dosis
Anti -IL2 (Basiliximab): día 0 y 4to post trasplante
10 mg IV si el peso menor de 35 kg
20 mg IV si el peso mayor de 35 kg
Metilprednisolona
10 mg/kg IV inmediato a la reperusión del injerto
Semana 1: 2 mg kg día
Semana 2: 1 mg kg día
Semana 3: 0.7 mg kg día
Semana 4: 0.5 mg kg día
Mes 2-3: descenso progresivo a 0.3 mg kg día o descenso progresivo y retirada al 3er mes

Tacrolimus
Dosis inicial 0.07 mg kg vía oral cada 12 horas
Rangos deseados:
Semana 1 y 2: 12 mg/l (de 10 a 15)
Semana 3 y 4: 10 mg/l (de 8 a 12)
Meses 1 a 3: 8 mg/l (de 6 a 10)
Meses 4 a 12: 6 mg/l (de 4 a 8)
Posteriormente: 4 mg/l (de 2 a 6)
Micofenolato mofetilo
15 mg kg vía oral cada 12 horas ó 600 mg/m ² cada 12 horas

Tabla 2. Regímenes de inmunosupresión en trasplante hepático (7)

Complicaciones post trasplante

La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas, ha establecido que las complicaciones tempranas se presentan con mayor frecuencia dentro de los primeros 3 meses posteriores a la realización del trasplante mientras que las complicaciones tardías se presentan después de 3 meses, dividiéndose ambas en complicaciones médicas y quirúrgicas (63).

Complicaciones médicas

Complicaciones médicas tempranas:

- Las alteraciones metabólicas más frecuentes son el desequilibrio hidroelectrolítico y alteraciones ácido base. La hipopotasemia se presenta por captación de potasio desde los hepatocitos al iniciar el injerto su función; la hipocalcemia y alcalosis metabólica secundaria al elevado aporte de hemoderivados durante la cirugía, ya que estos contienen el conservador citrato sódico. Otro problema común es la hiperglucemia, secundario resistencia periférica a la insulina, liberación de glucosa de los

hepatocitos, uso de corticoides e inmunosupresores (45). En un estudio retrospectivo del Hospital Infantil de México del 2010, se encontró que la transfusión masiva, acidosis metabólica pre-perfusión, hiperlactemia e hiperglucemia post-perfusión se asocian significativamente con el riesgo de mortalidad (64).

- Alteraciones cardiovasculares y pulmonares. La hipertensión arterial tiene una etiología multifactorial e incluye sobrecarga de volumen posterior al trasplante hepático, niveles elevados de renina, uso de esteroides e inhibidores de la calcineurina. La hipertensión es particularmente peligrosa debido a su frecuente asociación con coagulopatía y trombocitopenia. En un estudio realizado en el Hospital Universitario de Hamburgo Eppendorf en el año 2000, se encontró que en más del 70% de los pacientes post trasplantados hepáticos presentan hipertensión, que a menudo requiere un tratamiento farmacológico (66). Así mismo, la ventilación mecánica después del trasplante hepático se asocia con complicaciones pulmonares (neumonía, derrame pleural, atelectasia y barotrauma) por lo tanto, varios estudios recomiendan la extubación temprana (65). En un estudio publicado recientemente del Boston Children's Hospital, casi el 65% de los pacientes se sometieron a extubación inmediata y demostraron la seguridad de dicha acción al encontrar bajas tasas de reintubación, reducción de la estancia en la UCI y estancia hospitalaria total (65).
- La disfunción primaria del injerto es una condición clínica con elevada mortalidad y necesidad de trasplantar de forma inmediata; se desconoce la etiología exacta, sin embargo, se atribuyen a factores del donante como edad, daño isquémico por hipotensión, hipoxia, hipernatremia, esteatosis macrovesicular severa, factores de conservación del injerto y cirugía con isquemia prologada. Guariso, et al. reportan una incidencia del 3.5% (67). Su aparición se sospecha cuando tras el trasplante, el paciente presenta una elevada cifra de transaminasas (mayor de 5000 u/l), coagulopatía severa, acidosis metabólica, hiperpotasemia e hiperamonemia. A veces, el

re-trasplante puede esperar con tratamiento con prostaglandina E1, lo cual puede ayudar a restaurar la microcirculación y lesión endotelial (46).

- El rechazo es la complicación más frecuente del injerto. Está originado por la reacción de los linfocitos T del receptor frente a los antígenos alogénicos del injerto. El rechazo puede ser hiperagudo, agudo y crónico. El rechazo hiperagudo o humoral, es muy poco frecuente y se observa en incompatibilidad ABO. Se produce por una reacción medida por anticuerpos citotóxicos preformados. Se manifiesta en las primeras horas como insuficiencia severa (47).

De acuerdo al estudio realizado en el año 2010 en la Centro Pediátrico del King's College Hospital, el rechazo agudo o celular, es la forma más frecuente con afectación de un 40 a 60% de todos los trasplantes de hígado, sin embargo, hay una tasa de respuesta del 75% a la terapia inicial con esteroides (68). Suele manifestarse entre el día 6 y el 1er mes, pero pueden aparecer en cualquier momento. El cuadro clínico del rechazo incluye fiebre, irritabilidad, malestar, leucocitosis, a menudo con eosinofilia, y aumento de GGT, bilirrubina y transaminasas. Se requiere una biopsia de hígado para confirmar el rechazo. El rechazo agudo se caracteriza por la tríada histológica de endotelitis, infiltración de linfocitos en la tríada portal con lesión del conducto biliar y daño de las células del parénquima hepático (48). La gravedad del rechazo agudo se clasifica con base al esquema de Banff, que incluye: indeterminado, leve, moderado y severo. Un índice de actividad de rechazo semicuantitativo, puntuando en una escala de 0 a 3 la prevalencia y gravedad de inflamación portal, daño de los conductos biliares e inflamación subendotelial (49).

El tratamiento principal del rechazo es un ciclo corto de esteroides en dosis altas. Las dosis en bolo administradas durante un período de 3 a 6 días con una disminución rápida hasta la terapia inicial son exitosas en la mayoría de los casos. Cuando se produce un rechazo refractario o recurrente, se ha

utilizado con éxito la conversión de ciclosporina a tacrolimus o con la asociación con micofenolato o la terapia biológica (47).

- La complicación infecciosa es una causa importante de morbimortalidad en el postoperatorio del trasplante hepático. En orden de aparición son las bacterianas, fúngicas y virales (14). Castilla M.V et al en el estudio del 2014 titulado *Evolución de los pacientes pediátricos con trasplante hepático en un hospital de tercer nivel del noreste del país*, encontraron una incidencia de complicaciones infecciosas del 75%, entre ellas neumonías, infecciones urinarias, de la herida quirúrgica y abscesos abdominales (69).

Las medidas de prevención de las infecciones pueden establecerse con distintas pautas según los hallazgos microbiológicos previos al trasplante, utilizando antibióticos de amplio espectro para cubrir gram positivos y negativos; estos se modificarían según los resultados bacteriológicos (14). La infección bacteriana es básicamente precoz, durante el primer mes, aunque puede presentarse en cualquier momento. La localización más frecuente es la abdominal, sobre todo en pacientes con injertos reducidos y reintervenciones precoces, seguido de sepsis de origen desconocido, pulmonar y de la herida quirúrgica. Los microorganismos aislados más frecuentemente son bacterias aeróbicas Gram positivas: *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, seguidas por gérmenes gramnegativos de origen intestinal como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* (14).

La descontaminación intestinal selectiva pretende disminuir la flora aeróbica intestinal, respetando la flora anaeróbica. Existen distintas pautas que utilizan antibióticos no absorbibles, eficaces frente gramnegativos así como anti-fúngicos, trimetoprim sulfametoxazol a 3-5 mg/kg día como prevención de infección por *Pneumocystis jirovecii* (14).

Otro lugar frecuente de infección post operatoria es el pulmón, sobre todo en los pacientes con intubación y ventilación mecánica prolongada. Además es habitual la presencia de derrame pleural y paresia diafragmática derecha

por la manipulación de la zona y lesión del nervio frénico. Las bacterias frecuentemente aisladas en el pulmón son *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*, incluso *Acinetobacter baumani* y *Stenotrophomonas maltophilia* (51).

Las infecciones virales tempranas y graves son causadas por virus de la familia del herpes, incluidos el virus de Epstein Barr (VEB), el Citomegalovirus (CMV) y el virus del herpes simple. El riesgo de desarrollar una infección por CMV o VEB depende del estado serológico preoperatorio del donante y del receptor del trasplante (52). Los receptores seronegativos que reciben órganos de donantes seropositivos corren mayor riesgo. Se han utilizado varios protocolos profilácticos, que incluyen inmunoglobulina intravenosa, asociados con aciclovir o ganciclovir, para disminuir la incidencia de infección sintomática por CMV y VEB, aunque es inevitable que se produzca seroconversión en receptores sin tratamiento previo (52). La sospecha de infección por CMV se sugiere por la presencia de fiebre, leucopenia, exantema maculopapular y anomalías hepatocelulares, insuficiencia respiratoria o hemorragia gastrointestinal. La biopsia hepática o la biopsia endoscópica del colón o estomago o duodeno permiten realizar un diagnóstico precoz con reconocimiento inmunohistoquímico. En la actualidad, la disponibilidad de fármacos antivirales específicos como ganciclovir, foscarnet, ganciclovir y valganciclovir, han modificado radicalmente el pronóstico de la infección por CMV (53).

La infección por VEB representa un riesgo potencial para el receptor de trasplante pediátrico; tiene un cuadro clínico variable que incluye un síndrome similar a la mononucleosis, rechazo que simula hepatitis, infiltración linfoproliferativa extraganglionar, agrandamiento de los ganglios linfáticos o periamigdalinos o encefalopatía. La monitorización de la carga viral en sangre del VEB mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCR) es el mejor predictor de riesgo. Cuando existe evidencia de infección activa, es obligatoria una reducción aguda de la inmunosupresión. Los autores recomiendan recuentos mensuales de PCR

de ADN-VEB y un seguimiento más frecuente en caso de aumento de los niveles de carga viral (54).

Complicaciones médicas tardías:

- En el rechazo crónico del injerto se produce una destrucción progresiva de los conductos biliares interlobulares y una arteriopatía obliterativa. En un estudio retrospectivo del Hospital Infantil de México del 2010, se encontró que su incidencia ha disminuido con los nuevos fármacos inmunosupresores (menos del 5%) (15). Los factores implicados en su aparición son enfermedades autoinmunes que generaron la indicación del trasplante, edad del donante e infección por citomegalovirus. Puede presentarse desde el mes de post trasplante, sin embargo es más frecuente su aparición tardía, alrededor del año post intervención. Clínicamente se manifiesta con una colestasis progresiva con marcada elevación de bilirrubina, GGT y colesterol. El tratamiento de este rechazo debe iniciarse precozmente con aumento de la dosis de inmunosupresión (50).
- Los síndromes linfoproliferativos habitualmente se relacionan con infecciones por VEB; representan una de las complicaciones más graves del trasplante hepático pediátrico. La mejora en la eficacia de los inmunosupresores controla la respuesta de los linfocitos T del receptor para evitar el rechazo del injerto; pero este bloqueo también origina una disminución o ausencia de respuesta frente infecciones e incrementa el desarrollo e infecciones oportunistas, cuadros linfoproliferativos y tumores. En niños con tratamiento inmunosupresor la respuesta de los linfocitos T esta frenada y no se inhibe adecuadamente la proliferación de linfocitos B inducida por el VEB y se puede originar síndromes linfoproliferativos post trasplante.

La incidencia de enfermedad linfoproliferativa grave se ha reducido mucho mediante la vigilancia de VEB / CMV en el post trasplante y tratamiento

preventivo con reducción de inmunosupresión y / o terapia con valganciclovir (55).

- Con la introducción del tacrolimus como inmunosupresor, se han descrito alergias alimentarias de novo sobre todo en niños que reciben el trasplante antes de los dos años de edad. No se conocen las causas pero se relaciona con un aumento de la permeabilidad intestinal, originada por el tacrolimus, a los alérgenos alimentarios que no habían sido consumidos por los niños de menor edad. Cuando ocurren alergias alimentarias múltiples y graves, está indicado el cambio de tacrolimus por ciclosporina como inmunosupresor primario; los productos más frecuentemente implicados son las legumbres, frutos secos, pescado y huevo. En ocasiones, los pacientes desarrollan gastritis, esofagitis y colitis eosinofílica (14).
- La recurrencia de la enfermedad es un problema mucho menor en el trasplante hepático pediátrico ya que la proporción de casos trasplantados por hepatitis viral es poco frecuente, particularmente la hepatitis B y C. La recurrencia de la enfermedad se ha observado en niños trasplantados por hepatitis autoinmune o colangitis esclerosante. La hepatitis autoinmune de novo presenta transaminasas elevadas, inmunoglobulina G, autoanticuerpos positivos, hepatitis de interfase en la biopsia de hígado en ausencia de otras causas de disfunción del injerto (56).
- Otras comorbilidades, como el síndrome metabólico en niños y adolescentes es una preocupación creciente (57). La hipertensión, la diabetes y la dislipidemia son más comunes en los receptores de trasplantes que en población general. (57-58).
- Datos de los estudios del trasplante pediátrico SPLIT (Studies for Pediatric Liver Transplantation, por sus siglas en inglés) en el 2019, sugiere que el retraso del crecimiento fue más común en aquellos trasplantados por

enfermedades metabólicas, así como para aquellos con exposición prolongada a esteroides. Las puntuaciones z de peso y talla en el momento del trasplante fueron predictores de la recuperación del crecimiento después del trasplante hepático (59).

Complicaciones quirúrgicas

Las complicaciones quirúrgicas según el momento de aparición y con fines fundamentalmente didácticos y de acuerdo a diferentes fuentes de investigación, pueden ser clasificados en tempranas y tardías.

Complicaciones quirúrgicas tempranas:

- La trombosis de la arteria hepática, es la complicación vascular más frecuente en el trasplante hepático y la que con mayor frecuencia conduce al retrasplante. Además, es una de las causas más frecuentes de muerte en receptores pediátricos. La incidencia de trombosis de arteria hepática en el registro SPLIT (Studies for Pediatric Liver Transplantation, por sus siglas en inglés) es de 5.7% al 8.4% (4); sin embargo, en México se ha encontrado una incidencia mayor que va del 12 al 30% de los niños post trasplantados (5, 69).

Con base en el tiempo transcurrido posterior al trasplante, se considera trombosis de arteria hepática precoz cuando ocurre en las primeras cuatro primeras semanas y tardía la que tiene lugar posteriormente. La forma más grave de presentación es la necrosis hepática aguda que ocurre en el 33% de los casos. Los pacientes tienen síntomas de sepsis, con alteración importante de transaminasas, coagulopatía, hipotensión y alteración de estado mental. Otro tercio de pacientes se presentan de forma subaguda en el periodo precoz o en el tardío con síntomas progresivos relacionados con isquemia de vía biliar. El tercio restante tienen una presentación tardía y subclínica. La re-permeabilización quirúrgica tiene éxito en un 80% mediante técnicas de radiología invasiva. Los casos de trombosis de arteria

hepática con síntomas de sepsis de origen biliar son candidatos a retrasplante, ya que el daño biliar es irreversible. Se han descrito factores de riesgo técnicos para presentar trombosis de arteria hepática, como son arteria hepática menor de 3 mm, receptor < 10 kg, anastomosis atípica, varios intentos de anastomosis, anatomía anómala en donante o receptor, angulación de la anastomosis, desgarramiento de la íntima o clampaje agresivo. Destacan entre los factores de riesgo médicos los siguientes: trombosis previa, estado de hipercoagulabilidad, incompatibilidad ABO, rechazo, infección por CMV, hipotensión, tiempo de isquemia fría prolongada, infección intraabdominal y mala función inicial del injerto. Con independencia del tipo de trasplante, se aconseja la elección adecuada en calibre y longitud de los vasos. La heparina se usa habitualmente en el postoperatorio para disminuir el riesgo de ésta complicación. En pacientes de riesgo elevado, como en los receptores de donante vivo, se recomienda ecografía dos veces al día durante la primera semana (59).

- La trombosis de vena porta. Debido a la escasez de donantes, la bipartición del hígado y el donante vivo son técnicas mucho más empleadas en el trasplante hepático pediátrico que en el adulto. En estos tipos de trasplante, los vasos son de mucho menor calibre y los pedículos más cortos que en el trasplante entero. La incidencia de trombosis de vena porta en el trasplante de donador vivo se estima entre 8 a 27% mucho mayor que la incidencia en trasplante de bipartición en 1%. Los síntomas de complicaciones portales incluyen sangrado intestinal, disfunción hepática, esplenomegalia y trombocitopenia. El diagnóstico se sospecha por la clínica y se confirma con alta sensibilidad y especificidad por ecografía, tanto en caso de estenosis, como en el de obstrucción parcial o completa. La tomografía se recomienda en todos los pacientes con diagnóstico ecográfico de complicación portal. En la trombosis precoz (menor de 90 días post trasplante) está indicada la trombectomía quirúrgica con reconstrucción de la anastomosis portal, seguida de la administración de terapia anticoagulante. Los factores de

riesgo de complicaciones portales son: peso del receptor < 6 kg, edad < 1 año, atresia de vías biliares; en este tipo de pacientes frecuentemente se encuentra la porta escleroatrófica donde el calibre portal se encuentra muy disminuido y así como la mala calidad del vaso ambos factores que dificultan la anastomosis termino-terminal (59).

- La fistula biliar y la estenosis biliar son complicaciones biliares frecuentes. La aparición de las mismas depende del tipo de reconstrucción biliar y del tipo de injerto. En el niño, dado que el tamaño de la vía biliar es muy reducido y suele encontrarse afectado por la patología de base, la norma es la reconstrucción en Y de Roux. El principal factor de riesgo es la isquemia, por tanto, en todo paciente con complicaciones biliares hay que descartar trombosis de la arteria hepática (14). También puede deberse a factores como reacción inmune, daño de preservación e infección. La presentación es variable, las fistulas precoces suelen manifestarse con fiebre, dolor en cuadrante superior derecho y dificultad respiratoria. La acolia puede aparecer en las dehiscencias completas de la anastomosis. La elevación de GGT es el indicador más efectivo en las complicaciones biliares precoces (< 30 días), mientras que la bilirrubina es más sensible a largo plazo (30 a 90 días). La ecografía abdominal es la técnica más utilizada aunque se reconocen sus limitaciones para detectar fugas biliares o estenosis con escasa dilatación (77% sensibilidad y 67%, especificidad; la colangiografía ofrece mayor sensibilidad y especificidad > 90% (60). Las fistulas se manifiestan de forma precoz, mientras que las estenosis lo hacen de forma tardía. En general, la tercera parte se diagnostica en el primer mes post trasplante y el 80% en los primeros 6 meses. La fistula precoz se aprecia como una colección subhepática, acompañado de líquido bilioso o aumento de bilirrubina en sangre del paciente, por reabsorción biliar (60). Las fistulas anastomóticas de escaso gasto, suelen cerrar de forma espontánea si están adecuadamente drenadas por el drenaje de Jackson Pratt que se coloque en el momento de trasplante. En algunos

casos, puede ser útil la colocación percutánea de un drenaje biliar externo o drenaje percutáneo guiado por ultrasonido. Con frecuencia requieren reintervención los pacientes con acolia en los que se sospecha una dehiscencia completa de la anastomosis. La determinación de la amilasa del líquido drenado puede ayudar a distinguir entre la fistula biliar y perforación intestinal (14).

- La estenosis biliar veces aparece de forma más precoz, y si esto es el caso, se debe probablemente a problema técnico de la cirugía. Se dividen en anastomóticas, por ejemplo pacientes con coledocoyeyunostomía; no anastomóticas, localizadas en el hilio, asociándose en 50% a trombosis de arteria hepática y 20% asociado a lesión isquémica. Otros factores relacionados a lesión isquémica de la vía biliar son la infección por citomegalovirus, trasplante con injerto ABO incompatible o la edad del paciente. Hoy en día la mayoría de estenosis biliares pueden tratarse mediante dilatación con balón. Para estenosis biliares no anastomóticas, requieren numerosas sesiones de tratamiento percutáneo y periodos prolongados de antibioticoterapia. Responden mejor las que se presentan en los tres primeros meses post trasplante, ya que no se asocian a infección por CMV, no presentan rechazo con ductopenia y mantienen flujo arterial adecuado (61).
- La perforación intestinal, isquemia, torsión del asa intestinal, hemorragia digestiva, son complicaciones atribuibles a la anastomosis bilioentérica (14).

Complicaciones quirúrgicas tardías:

- Las estenosis biliares son las complicaciones más frecuentes a largo plazo, se presentan en 3 a 14%; suelen manifestarse con cuadros de colangitis acompañados o no de acolia. Cuando se presenta de forma tardía, puede deberse a isquemia o por fibrosis de la anastomosis. Se presentan con

elevación de las enzimas de colestasis, aunque puede permanecer subclínicas durante meses (62).

- La fistula tardía aparece con menos frecuencia, siendo como consecuencia de la necrosis por trombosis arterial tardía. Cuando la fistula se debe a trombosis arterial el manejo es muy difícil y puede requerir trasplante (14).
- Cálculos o barro biliar. Suelen aparecer 3 meses posteriores a trasplante. La estenosis biliar predispone a la formación de cálculos y barro, encontrándose presente en el 90% de los pacientes con estos hallazgos. Los calcineurínicos también parecen tener cierto efecto lito génico (14).
- En la trombosis portal tardía, el shunt mesoportal o shunt de rex ha demostrado ser eficaz en el restablecimiento del flujo intrahepático. La venoplastia percutánea trasparietohepática ha demostrado buenos resultados cuando el diagnóstico de complicaciones portales al realizarse en los primeros 6 meses después del trasplante hepático (62).

III. JUSTIFICACIÓN

Magnitud:

Los trasplantes de hígado pediátricos representan del 7 al 8% de todos los trasplantes de hígado en los Estados Unidos. Las principales enfermedades para la derivación a un programa de trasplante hepático pediátrico son: atresia de vías biliares, falla hepática aguda, enfermedad autoinmune, colestasis, metabólica o genética, oncológica o vascular. El seguimiento post trasplante hepático está altamente asociado al buen pronóstico en el paciente post trasplantado, por lo cual existen protocolos específicos. Actualmente, con las mejoras en el diagnóstico y tratamiento de complicaciones posterior al trasplante hepático, se ha logrado mejorar la tasa de sobrevivencia.

El Programa de Trasplante Hepático en la UMAE, Hospital de Pediatría, C.M.N.O. tiene 20 años de funcionamiento con aproximadamente 55 sujetos pediátricos trasplantados durante este lapso; inicialmente solo se realizaban trasplantes de donador de muerte encefálica. Desde hace aproximadamente 4 años, se abrió el Programa de Trasplante Hepático de Donador Vivo Relacionado o No Relacionado. Sin embargo, al contrastar la presencia de complicaciones y sobrevivencia con centros internacionales expertos en trasplante pediátrico, la presencia de complicaciones y sobrevivencia de los pacientes es aún muy diferente con grandes áreas de oportunidad en nuestra Unidad.

Trascendencia:

Hasta el momento, no hay estudios recientes dentro de nuestro país o en nuestra Unidad que aborden las complicaciones médicas y quirúrgicas posterior al trasplante hepático en el paciente pediátrico, por lo cual, el presente estudio ayudará a conocer la frecuencia y características clínicas presentada en éstos pacientes en nuestra unidad.

Vulnerabilidad:

Debido a las características del estudio (retrospectivo) existe la limitación con respecto a la obtención de la información, ya que deberá tomarse única y

exclusivamente lo registrado en los expedientes físicos y electrónicos, por lo que pudieran existir sesgos clínicos, bioquímicos y de imagen reportados en las notas médicas.

Factibilidad:

El estudio es factible ya que al ser centro de referencia para enfermedades de hígado y vía biliar, se cuenta con aproximadamente 5 casos nuevos por año de pacientes pediátrico con trasplante hepático. La evaluación de los pacientes se ejecutó evaluando los expedientes durante el periodo de estudio enero 2005 a mayo 2021, independientemente de la fase de seguimiento en la que se encuentren (temprano o tardío), siendo factible la realización de este trabajo de investigación.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las complicaciones médicas y quirúrgicas son un verdadero reto en la evolución post trasplante hepático; se desconoce la frecuencia en México en pacientes pediátricos. Estos pacientes son un grupo de alto riesgo para presentar este tipo de complicaciones debido al grado de complejidad quirúrgica y al empleo de múltiples fármacos para lograr la sobrevida del paciente.

No existen estudios recientes a nivel nacional o dentro de la unidad que aborden las complicaciones médicas y quirúrgicas en el paciente pediátrico post trasplantado hepático.

Por lo tanto, planteamos la siguiente pregunta de investigación:

- a) ¿Cuál es la frecuencia de complicaciones en el paciente pediátrico post trasplantado hepático en un hospital pediátrico de tercer nivel?

V. OBJETIVOS

Objetivo general:

- a) Describir la frecuencia de complicaciones en el paciente pediátrico post trasplantado hepático en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Objetivos específicos

- a) Describir las características sociodemográficas y clínicas de pacientes sometidos a trasplante hepático en un hospital pediátrico de tercer nivel.
- b) Establecer las complicaciones médicas y quirúrgicas tempranas en pacientes sometidos a trasplante hepático en un hospital pediátrico de tercer nivel.
- c) Enumerar las complicaciones médicas y quirúrgicas tardías de pacientes sometidos a trasplante hepático en un hospital pediátrico de tercer nivel.
- d) Estimar la sobrevida del injerto hepático al año y a los 5 años posteriores a la realización de trasplante hepático en un hospital pediátrico de tercer nivel.

VI. HIPÓTESIS

Hipótesis:

No cuenta este estudio con hipótesis por ser un estudio descriptivo.

VII. MATERIAL Y METODOS

A. Tipo y diseño:

Retrospectivo

B. Universo de trabajo

Pacientes del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO de Guadalajara, Jalisco que hayan sido trasplantados en esta Unidad.

C. Población de estudio

Expediente físico y electrónico, así como el sistema electrónico del Laboratorio Clínico de todos los pacientes pediátricos que llevan su seguimiento posterior al trasplante hepático en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO de Guadalajara, Jalisco.

D. Criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad que hayan sido trasplantados desde enero de 2005 a mayo de 2021 y que lleven control médico en el servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica en la UMAE HP.

Criterios de exclusión

- Expedientes incompletos

E. Variables de estudio:

Variables independientes:

1. Trasplante hepático

Variables dependientes

1. Edad al momento del trasplante
2. Género
3. Peso
4. Circunferencia media de brazo
5. Estado nutricional
6. Diagnóstico de base
7. Tiempo en lista de espera para concretar el trasplante
8. Tipo de donador
9. Peso del injerto

10. Tiempo de isquemia fría
11. Estancia en terapia intensiva
12. Estancia hospitalaria
13. Complicaciones tempranas médicas y quirúrgicas
14. Complicaciones tardías médicas y quirúrgicas
15. Sobrevida del injerto a uno y cinco años.

F. Definición de variables:

Variables independientes

1. **Trasplante hepático:** tratamiento óptimo para trastornos de diferente etiología que ocasionan insuficiencia hepática y riesgo de mortalidad

Variables dependientes

1. **Edad:** tiempo transcurrido desde nacimiento hasta el trasplante hepático
Unidad de medición: meses
2. **Género:** características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer
Unidad de medición: femenino/ masculino
3. **Peso:** Cantidad de masa que posee un cuerpo expresada en unidades.
Unidad de medición: kilogramos
4. **Circunferencia media de brazo:** medida de área que posee el brazo medio expresada en unidades.
Unidad de medición: centímetros
5. **Estado nutricional:** condición física que presenta una persona como resultado del balance entre sus necesidades e ingesta de energía y nutrientes, clasificándose como eutrófico, desnutrición moderada y severa.
Unidad de medición: frecuencia si/no
6. **Antecedente de cirugía de Kasai:** Antecedente de cirugía paliativa para atresia de vías biliares.
Unidad de medición: Frecuencia si / no

- 7. Tiempo en lista de espera para concretar el trasplante hepático:** tiempo transcurrido desde el alta ante Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplante hasta concretarse el trasplante
Unidad de medición: meses
- 8. Diagnóstico de base:** entidad relacionada y a la cual se le puede adjudicar el desencadenamiento de las manifestaciones de falla hepática terminal
Unidad de medición: Frecuencia si/no, diagnósticos de base
- 9. Tipo de donador:** Tipo de donador de donde se obtuvo el trasplante.
Unidad de medición: frecuencia si/no; donador vivo relacionado, vivo no relacionado, muerte encefálica
- 10. Peso del injerto hepático:** Cantidad de masa que posee el injerto a trasplantar expresada en unidades.
Unidad de medición: gramos
- 11. Tiempo de isquemia fría:** Intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio de la preservación fría del órgano y el desclampaje arterial en el receptor
Unidad de medición: horas
- 12. Estancia en terapia intensiva:** Intervalo de tiempo transcurrido entre el ingreso y alta de UCI
Unidad de medición: días
- 13. Estancia hospitalaria:** Intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio del trasplante y alta de hospital
Unidad de medición: días
- 14. Complicaciones tempranas:** Dificultades añadidas que surgen en el primer mes post trasplante.
Unidad de medición: frecuencia si/no; médicas y quirúrgicas
- 15. Complicaciones tardías:** Dificultades añadidas que surgen posterior al primer mes post trasplante.
Unidad de medición: frecuencia si/no; médicas y quirúrgicas

16. Sobrevida de injerto hepático a uno y cinco años: tiempo del injerto en el que permaneció funcional.

Unidad de medición: meses

G. Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	DEFINICIÓN OPERACIONAL	PRUEBA ESTADÍSTICA
Trasplante hepático	Cualitativa	Nominal	Presente/ ausente	Tratamiento óptimo para trastornos de diferente etiología que ocasionan insuficiencia hepática y riesgo de mortalidad	Frecuencias y porcentaje.
Edad	Cuantitativa	Continua	Años	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta el trasplante hepático	Media y DE/ Mediana y rangos
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Frecuencias y porcentajes
Peso	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Cantidad de masa que posee un cuerpo, cuantificada al momento del ingreso hospitalario	Media y DE/ Mediana y rangos
Circunferencia media de brazo	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Es el punto medio entre el acrómion y el olecranon, con el fin de obtener escala de Frisancho	Media y DE/ Mediana y rangos
Estado nutricional	Cualitativa	Nominal	Frecuencia	Se clasifica acorde a tabla de Frisancho y Z score en eutrófico (>-2 DE), desnutrición moderada (-2 a -3 DE) y severa (>-3 DE).	Frecuencia y porcentaje
Antecedente de Cirugía Kasai	Cualitativa	Nominal	Sí/ No	Tratamiento paliativo para pacientes con atresia de vías biliares	Frecuencias y porcentajes
Tiempo en lista de espera para concretar el trasplante	Cuantitativa	Continua	Meses	Tiempo transcurrido desde el alta ante Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplante hasta concretarse el trasplante	Media y DE/ Mediana y rangos
Diagnóstico de base	Cualitativa	Nominal	Frecuencia	Atresia de vías biliares, hepática aguda, hepatitis autoinmune, hepatoblastoma, colestasis intrahepática familiar, quiste de colédoco, glucogenosis, falla hepática aguda	Frecuencia y porcentajes
Tipo de donador	Cualitativa	Nominal	Frecuencia	Tipo de donador de donde se obtiene el trasplante, se clasifica en: a. Trasplante de donador vivo relacionado: existe un lazo de	Frecuencias y porcentajes

				<p>consanguinidad</p> <p>b. Trasplante de donador vivo no relacionado: no existe un lazo de consanguinidad;</p> <p>c. Trasplante de donador cadavérico: cuando el donador constituye un paciente con muerte cerebral</p>	
Peso del injerto hepático	Cuantitativa	Continua	gramos	Cantidad de masa que posee el injerto, cuantificada al momento de trasplante	Media y DE/ Mediana y rangos
Tiempo de isquemia fría	Cuantitativa	Continua	Minutos	Tiempo transcurrido entre el inicio de la preservación fría del órgano y el desclampaje arterial en el receptor	Media y DE/ Mediana y rangos
Estancia en terapia intensiva	Cuantitativa	Continua	Días	Intervalo de tiempo transcurrido entre el ingreso y alta de UCI	Media y DE/ Mediana y rangos
Estancia hospitalización	Cuantitativa	Continua	Días	Intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio del trasplante y alta del hospital	Media y DE/ Mediana y rangos
Complicación temprana post trasplante	Cualitativa	Nominal	Frecuencia	Complicaciones tempranas. Se presentan en el primer mes post trasplante. Se dividen en médicas: falla primaria del injerto, infección, rechazo agudo, desequilibrio hidroelectrolítico, cardiopulmonares. Quirúrgicas: vasculares, biliares, fistulas, perforación intestinal, colecciones.	Frecuencias y porcentajes
Complicación tardía post trasplante	Cualitativa	Nominal	Frecuencia	Complicaciones tardías. Se presentan después del primer mes post trasplante. Se dividen en médicas: rechazo crónico, enfermedad recurrente, infección, desnutrición, enfermedad linfoproliferativa, disfunción renal, depresión. Quirúrgicas: vasculares, fistulas, biliares.	Frecuencias y porcentajes
Sobrevida del injerto	Cuantitativa	Continua	Meses	Tiempo transcurrido en meses que el injerto permaneció con función útil considerando el tiempo cero la fecha cuando se realizó el trasplante y como momento desenlace la fecha de disfunción hepática.	Media y DE/ Mediana y rangos

H. Desarrollo del estudio y procedimiento

1. Previa autorización de los Comité Local de Investigación y Comité de Ética en Investigación 1302, se realizó hoja de recolección de datos realizada específicamente para este estudio; se realizó una hoja de cálculo en el programa de Excel asignando un número de folio a cada expediente como modo de identificación. La hoja de recolección de datos incluyó datos sociodemográficos, variables dependientes e independientes.
2. Posteriormente del listado de pacientes a los cuales se les ha realizado trasplante hepático en esta unidad aunado a los que llevan su seguimiento posterior al trasplante hepático realizado en otra unidad, se procedió a revisar el expediente electrónico y/o físico y se realizó la recolección de la información en las hojas realizadas para el presente estudio
3. De acuerdo a los datos obtenidos se hizo el análisis estadístico que permitió describir las complicaciones y la sobrevida en paciente post trasplantado hepático.
4. Posteriormente se dieron a conocer los resultados de este estudio

H. Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva: para las variables cualitativas por medio de frecuencias y porcentajes; para las variables numéricas se utilizó promedio y desviación estándar o mediana y rangos según corresponda. Se realizó estimación de la función de sobrevida del injerto de acuerdo al método de Kaplan Meier. Se obtuvo una base de datos en el programa Excel y posteriormente se capturó en el paquete estadístico SPSS.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS

Los aspectos éticos se consideran la base de cualquier estudio ya que establecen los principios con los cuales se elabora cada proyecto. Las normas éticas con las cuales se basa esta investigación tienen como prioridad mantener la integridad de los pacientes.

De manera inicial, el estudio se dará a conocer y se aprobó por el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité de Ética en Investigación 1302 de la UMAE Hospital de Pediatría.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (última reforma 2014) en los artículos 13, 14 y 16, este estudio preservará el respeto, protección de los derechos y privacidad de los participantes; así mismo, los médicos que llevaron a cabo esta investigación son especialistas en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, y expertos en el tema de estudio, por lo que cuentan con el conocimiento que se requiere para cumplir con lo establecido en el Título Sexto.

Este estudio se clasifica como sin riesgo, de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada, única y exclusivamente se procedió a revisar registros de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos previamente. Por este motivo, fue necesario la dispensación del consentimiento informado, de acuerdo a la pauta 10 de las "Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos" elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud 2016.

Por otro lado, debido a la edad de la población de este estudio se cumplió con las disposiciones sobre la investigación en menores de edad, mencionada en el capítulo III del artículo 54.

De acuerdo a las características del estudio, al ser de tipo retrospectivo, la información que se obtuvo fue recolectada en un formato previamente diseñado, completamente independiente al expediente clínico. En el servicio de

Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, se cuenta con registros diarios de pacientes (censos) donde se estableció el diagnóstico y algunos datos sociodemográficos que ofrecieron información útil a la investigación, sin embargo, el resto de los datos se obtuvieron de los expedientes físicos, electrónicos y de la página virtual del laboratorio de la unidad. En tanto el expediente físico se encuentre en revisión se mantuvo en resguardo por el investigador principal, se regresó inmediatamente al archivo clínico posterior a la obtención de la información. El equipo de investigadores fue el único que estuvo en contacto con la información, de acuerdo a lo establecido en la Pauta 12 de las "Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos", manteniendo confidencialidad de la información, el equipo se compromete que en caso de publicación de los datos, no se brindara información personal que pudiera identificar a los participantes; dicha información se mantendrá bajo resguardo en computadora personal, con clave, esta información se mantendrá por un periodo de 5 años

Por otro lado, la base de datos utilizada en esta investigación no contó con ningún tipo de información personal, como nombre o número de seguridad social, identificando a cada paciente con un número de folio; al concluir el estudio, dicha base se resguardara por 5 años, de acuerdo a lo establecido en el artículo 16 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recurso humano

1. **Alumna:** Dra. Julia Cristina Córdova Muñoz, residente de segundo año de la subespecialidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
2. **Investigador responsable:** Dra Elizabeth Hernández Chávez, Médico adscrito y profesor adjunto del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente

Recursos materiales

1. Computadoras
2. Programa Excel
3. Hojas blancas tamaño carta
4. Lapiceros
5. Internet

Financiamiento o recursos financieros

No se requiere financiamiento externo, todo el material requerido fue proporcionado por los investigadores participantes y encargados del mismo.

Infraestructura

Se cuenta en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente con el material que se evaluó y analizó.

X. RESULTADOS

Se revisaron 55 expedientes del listado de pacientes post trasplante hepático, se eliminaron 7 de ellos por no contar con la información requerida, quedando un total de 48 expedientes de pacientes a los cuales se les realizó trasplante hepático, 36 (75%) fueron femeninos y 12 masculinos (25%), con una mediana de edad de 6 años al momento del trasplante, con un rango muy amplio de edad, siendo de 7 meses a 17 años (tabla 1). Al clasificarlos por grupo etario fueron 17 lactantes, 9 preescolares, 14 escolares y 8 adolescentes. En la tabla 1 se describe las características de los 48 pacientes.

Tabla 1. Características 48 de pacientes post trasplante hepático acorde al tipo de donador

	n (%)	Tipo de donador	
		Muerte encefálica	Vivo
Sexo			
Masculino	12 (25.0)	11 (22.92)	1 (2.08)
Femenino	36 (75.0)	28 (58.33)	8 (16.67)
Edad (meses)			
	74.29 ±60.38	86.67 ±60.25	20.67 ±13.77
Peso del receptor al momento del trasplante (kilogramos)	14 ±12.9	17 ±13.2	8.4 ±2.5
Tiempo de espera (días)	11.77 ±17.50	13.78 ±18.83	3.02 ±2.76
Tiempo de isquemia fría (minutos)	449.43 ±238.14	560.86 ±192.46	189.44 ±65.90
Días en UCIP	16.37 ±21.3	16.59 ±22.13	15.67 ±19.47
Días en hospitalización	21.29 ±24.8	24.03 ±25.96	12.44 ±19.20
Estado nutricional (CMB)			
Eutrófico	9 (18.75)	8 (16.67)	1 (2.08)
Desnutrición moderada	22 (45.83)	20 (41.67)	2 (4.17)
Desnutrición grave	17 (35.42)	11 (22.92)	6 (12.50)
Antecedente de cirugía de Kasai			
Si	24 (50)	21 (43.7)	3 (6.2)
No	24 (50)	18 (37.5)	6 (12.5)

No

CMB: circunferencia media del brazo, UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos

Los principales motivos para la realización de trasplante hepático fueron: atresia de vías biliares (30 pacientes), quiste de colédoco (4 pacientes), falla hepática aguda (4 pacientes), hepatitis autoinmune (3 pacientes), colestasis intrahepática familiar (2 pacientes), hepatoblastoma (2 pacientes), oxalosis (1 paciente), fibrosis hepática congénita (1 paciente), degeneración cavernomatosa de la porta (1 paciente) (Gráfico 1).

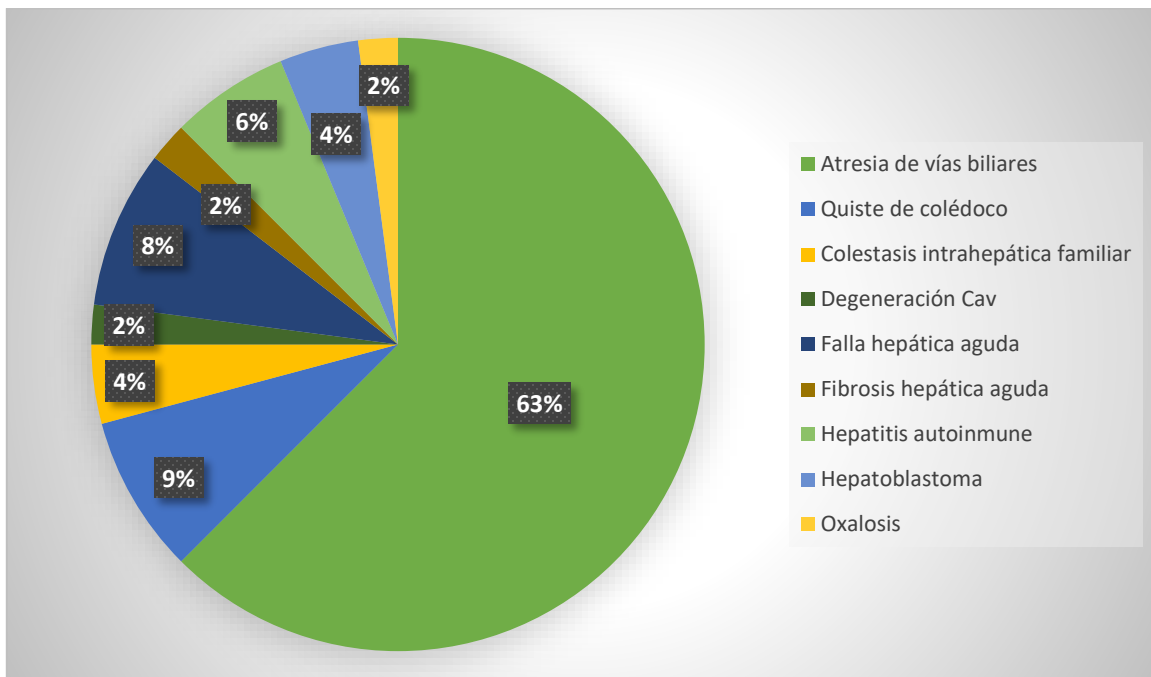


Gráfico 1. Principales motivos de trasplante hepático

Se catalogó a los pacientes de acuerdo al estado nutricional a través de las tablas de Frisancho, encontrando 9 pacientes eutróficos y 39 pacientes con algún grado de desnutrición (moderada y grave). El peso del receptor al momento de trasplante fue de una mediana de 14 kilogramos, sin embargo se observó un amplio rango de 5 a 54 kilogramos (tabla 1).

En cuanto al origen del injerto hepático, se encontró que nueve (18.75%) procedían de donadores vivos, siendo con mayor frecuencia de donante relacionado, mama o papa y solo un paciente de donador no relacionado. Se encontró que treinta y nueve pacientes (81.25%) eran provenientes de donante de muerte encefálica (tabla 1).

El tiempo de isquemia fría fue muy variable dependiendo del origen del injerto vivo o donante de muerte encefálica. En el grupo de pacientes trasplantados de donador vivo el promedio fue de 189.44 ± 65.90 minutos, mientras que para los pacientes trasplantados de donador de muerte encefálica fue de 560.86 ± 192.46 minutos. El tiempo isquemia fría fue menor en pacientes de donador vivo. Se observó que el tiempo de espera para el trasplante desde que ingresó el paciente a la lista de espera de Centro Nacional de Trasplantes fue de once meses (con un rango de 2 días a 84 meses); se incluyeron cuatro pacientes que se boletinaron como urgencia 0. Se encontraron 24 pacientes con el antecedente de cirugía de Kasai, de los cuales 21 tenían el diagnóstico de atresia de vías biliares y 3 secundario a quiste de colédoco. Los días en UCIP y de hospitalización fueron de una media de 16.37 ± 21.3 y 21.29 ± 24.8 días, respectivamente (tabla 1).

Complicaciones post trasplante hepático.

En relación a las complicaciones que se presentaron durante el seguimiento posterior al trasplante, estuvieron presentes en 47 (97.9%) pacientes trasplantados; las complicaciones quirúrgicas tempranas se encontraron en 35 pacientes (72.9%) y las tardías en 10 pacientes (20.8%); así mismo se encontraron complicaciones médicas tempranas en 40 pacientes (83.3%) y tardías en 16 pacientes (33.3%) (Tabla 2).

Tabla 2. Complicaciones post trasplante hepático de 48 pacientes

Complicaciones	Temprana n (%)	Tardía n (%)
Médicas	40 (83.3)	16 (33.3)
Quirúrgicas	35 (73)	10 (21)
Total	75	26

Complicaciones médicas

La complicación médica **temprana** más frecuente fue la cardiopulmonar en 21 pacientes (43.7%) y la complicación médica tardía más frecuente fue la infecciosa en 10 pacientes (20.8%).

De las complicaciones cardiopulmonares, la hipertensión arterial sistémica fue la más frecuente en 10 pacientes (20.8%), seguida de la atelectasia y neumonía asociada a servicios de la salud en 8 pacientes (16.6%). Las complicaciones asociadas al injerto se hallaron en 12 pacientes (25%), siendo la falla primaria del injerto la principal complicación que conllevó a la pérdida del mismo, por lo cual presento significancia estadística para la sobrevida del paciente. Otras complicaciones tempranas médicas incluyeron etiología infecciosa en 17 pacientes (35.4%) y renales en 11 pacientes (22.9%).

Las complicaciones médicas **tardías** más frecuentes fueron las infecciosas en 10 pacientes (20.8%); otras incluyeron rechazo agudo y crónico en 6 pacientes (12.5%), renales en 4 pacientes (8.3%), trombocitopenia secundaria al uso de

medicamentos (valgaciclovir) en 1 paciente (2%) y talla baja en 1 paciente (2%) (tabla 4). Cabe destacar, que la mayoría de los pacientes con rechazo agudo y crónico tuvieron una buena respuesta con el uso de esteroide intravenoso y que gran parte de su diagnóstico se realizó histológicamente (tabla 3).

Complicaciones quirúrgicas

La complicación quirúrgica *temprana y tardía* más frecuente en ambos casos fue la vascular en 16 y 4 pacientes respectivamente (33.3% y 8.3%) (tabla 3 y 4).

De las complicaciones vasculares **tempranas** la trombosis de arteria hepática y de la vena porta fueron las más frecuentes en 12 pacientes (25%), siendo una complicación devastadora, que conlleva a pérdida del injerto, por lo cual presento significancia estadística para la sobrevida del paciente. La trombosis de vena porta fue la única complicación vascular tardía encontrada en 4 pacientes (8.3%). Las complicaciones biliares tempranas estuvieron presentes en 4 pacientes (8.3%) de las cuales fueron fistulas biliares o estenosis de la vía biliar, tres pacientes presentaron estenosis de vía biliar como complicación biliar tardía que corresponde al 6.2% del total de trasplantados hepáticos. Otras complicaciones tempranas quirúrgicas presentes incluyeron colecciones abdominales en 5 pacientes (10.4%), perforación intestinal en 5 pacientes (10.4%), dehiscencia de herida quirúrgica en 1 paciente (2%), pulmonares en 2 pacientes (4.1%) y fistula enterocutánea en 1 paciente (2%) (tabla 4).

Tabla 3. Complicaciones médicas post trasplante hepático de 48 pacientes

Complicaciones médicas	Temprana n (%)	Tardía n (%)
Cardiacas	10 (20.8%)	-
HAS	9	
ICC	1	
Pulmonares	11 (22.9%)	-
Derrame pleural	3	
Atelectasia	4	
Neumonía	4	
Infecciosas	17 (35.4%)	10 (20.8%)
VEB	-	5
CMV	7	4
Sepsis con germen aislado	6	1
Sepsis sin germen aislado	4	-
Injerto	12 (25%)	6 (12.5%)
Falla primaria	10	-
Rechazo agudo	2	2
Rechazo crónico	-	4
Renales	11 (22.9%)	4 (8.3%)
IRA	10	-
IRC	1	1
Toxicidad por fármaco	1	3
Hematológicas	-	1 (2%)
Trombocitopenia		
Nutricional	-	1 (2%)
Talla baja		

HAS: hipertensión arterial sistémica, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, VEB: virus Epstein barr, CMV: citomegalovirus, IRA: insuficiencia renal aguda, IRC: insuficiencia renal crónica.

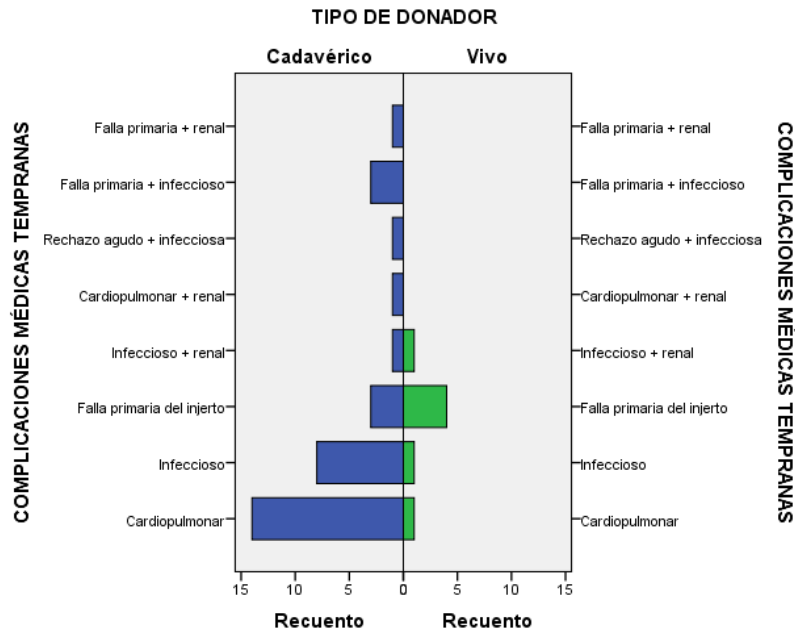
Tabla 4. Complicaciones quirúrgicas post trasplante hepático de 48 pacientes

Complicaciones quirúrgicas	Temprana n (%)	Tardía n (%)
Vasculares	16 (33.3%)	4 (8.3%)
Trombosis arteria hepática	6	
Trombosis vena porta	6	4
Dehiscencia de anastomosis arterial	4	
Biliares	4 (8.3%)	3 (6.2%)
Fistula biliar	3	
Estenosis de vía biliar	1	3
Colección intraabdominal	5 (10.4%)	-
Dehiscencia de HxQx	1 (2%)	-
Perforación intestinal	5 (10.4%)	-
Fistula enterocutanea	1 (2%)	-
Pulmonares	2 (4.1%)	-
Neumotorax	1	
Hemotorax	1	

HxQx: herida quirúrgica.

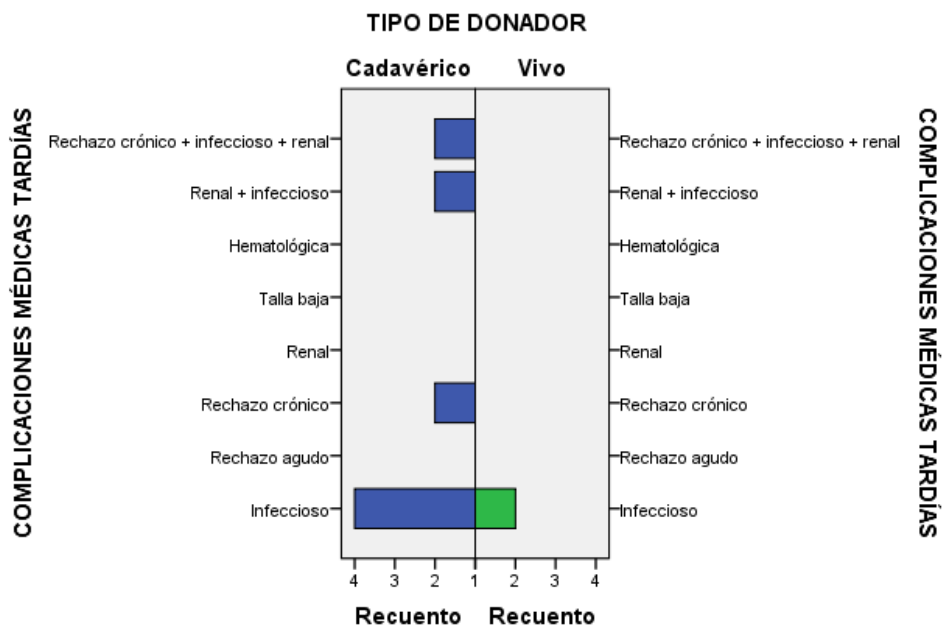
Se realizaron tablas de las complicaciones post trasplante hepático de acuerdo al injerto recibido. Se observó mayor porcentaje de complicaciones médicas tempranas en los pacientes que recibieron injerto de donador de muerte encefalica comparado con el donador vivo, siendo las más frecuentes cardiopulmonares, infecciosas y falla primaria del injerto (Grafico 2).

Gráfico 2. Complicaciones médicas tempranas post trasplante hepático de acuerdo al injerto



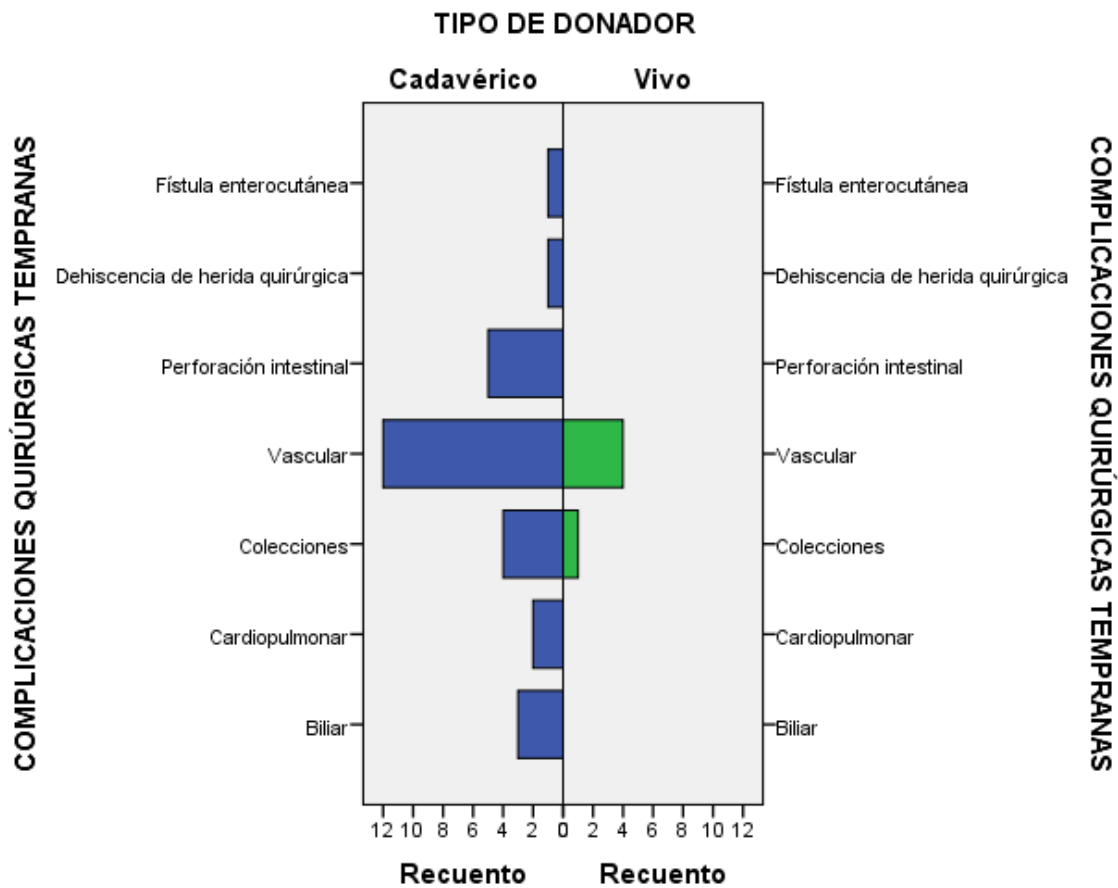
Así mismo se encontró mayor porcentaje de complicaciones médicas tardías también en los pacientes que recibieron injerto de donador cadavérico comparado con el donador vivo, siendo las más frecuentes infecciosas, renales y rechazo crónico (Gráfico 3).

Gráfico 3. Complicaciones médicas tardías post trasplante hepático de acuerdo al injerto



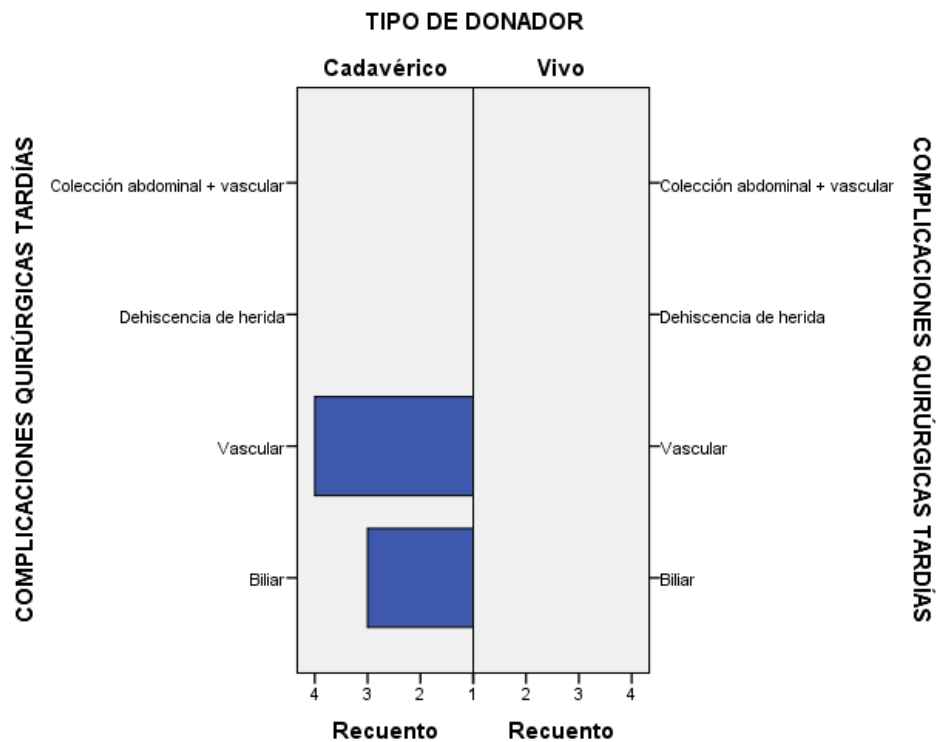
Las complicaciones quirúrgicas tempranas más frecuentes encontradas en los pacientes que recibieron injerto de donador de muerte encefálica fueron las vasculares, perforación intestinal y colecciones abdominales (Grafico 4).

Gráfico 4. Complicaciones quirúrgicas tempranas post trasplante hepático de acuerdo al injerto



Finalmente las complicaciones quirúrgicas tardías se presentaron tanto en pacientes que recibieron injerto hepático de donador vivo y donador cadavérico, siendo más frecuentes las vasculares y biliares (Gráfico 5).

Gráfico 5. Complicaciones quirúrgicas tardías post trasplante hepático de acuerdo al injerto



Respecto a la sobrevida del injerto hepático al año y a los 5 años fue de 32 y 33% respectivamente (Gráfico 6 y 7). La sobrevida global del injerto al año post trasplante hepático fue de una media de 176 días con un IC 95% de acuerdo con el análisis de Kaplan-Meier (tabla 5).

La sobrevida global del injerto a los cinco años post trasplante hepático fue de una media de 662 días con un IC 95% de acuerdo con el análisis de Kaplan-Meier (tabla 6).

Gráfico 6. Supervivencia del injerto hepático al año post trasplante.

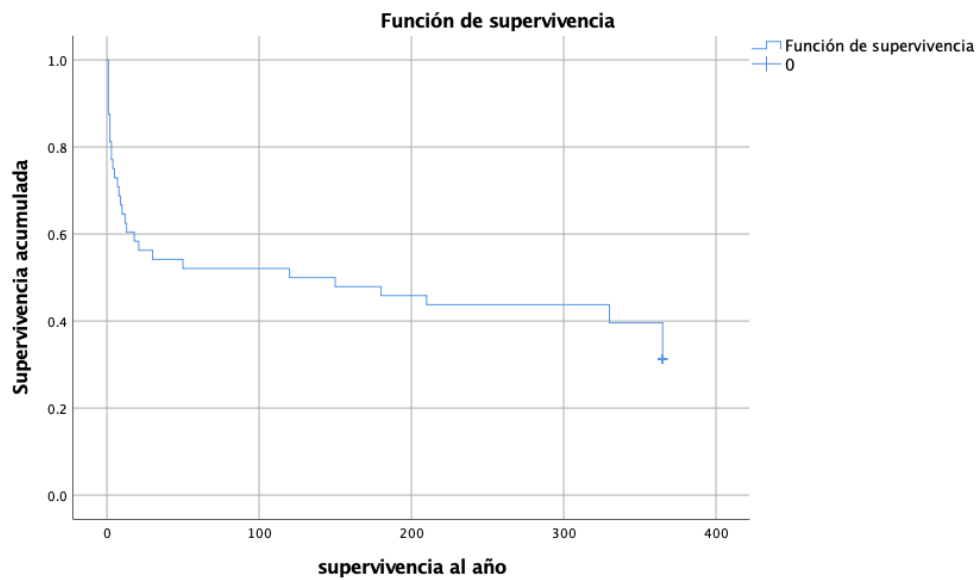


Tabla 5. Media para el tiempo de supervivencia a 1 año

Intervalo de confianza de 95 %

Estimación	Límite inferior	Límite superior
176.2	127.6	224.8

Gráfico 7. Supervivencia del injerto hepático a los 5 años post trasplante.

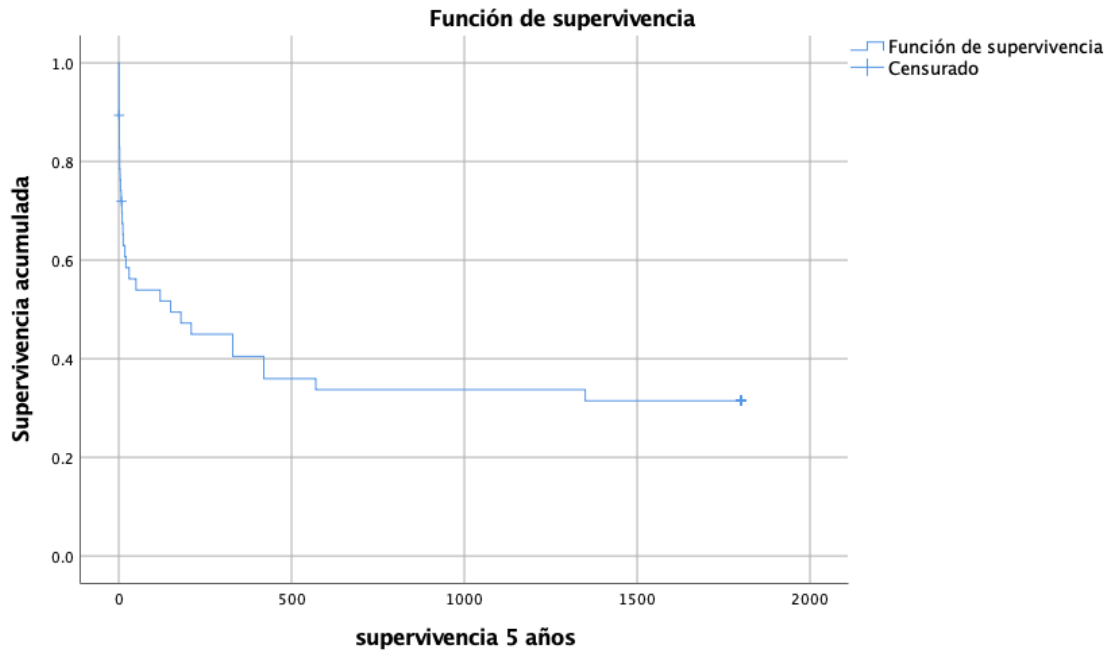


Tabla 6. Media para el tiempo de supervivencia a 5 años

Intervalo de confianza de 95 %

Estimación	Límite inferior	Límite superior
662.4	427.7	897.1

Se determino la sobrevida global del injerto al año post trasplante hepático en los pacientes con atresia de vías biliares fue de 65% de acuerdo con el análisis de Kaplan-Meier (tabla 7 y 8).

Gráfico 8. Supervivencia del injerto hepático en pacientes con atresia de vías biliar al año post trasplante

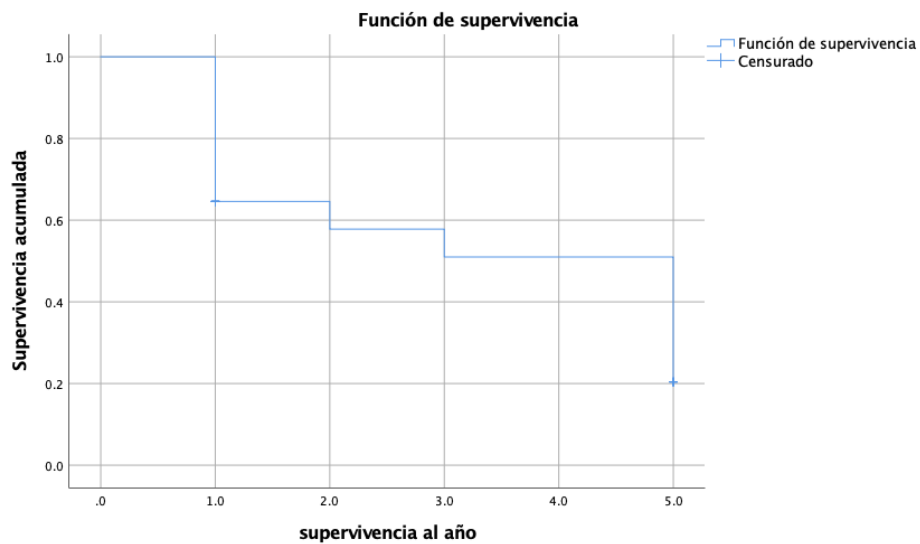


Tabla 7. Media para el tiempo de supervivencia a 1 año de pacientes con atresia vías biliares

Intervalo de confianza de 95 %

Estimación	Límite inferior	Límite superior
3.2	2.6	3.8

La sobrevida global del injerto a los cinco años post trasplante hepático en los pacientes con atresia de vías biliares fue de una media de 942 días con un IC 95% de acuerdo con el análisis de Kaplan-Meier (tabla 8). La sobrevida del injerto hepático a los 5 años fue de 20% (Gráfico 9).

Gráfico 9. Supervivencia del injerto hepático en pacientes con atresia de vías biliar a los 5 años post trasplante.

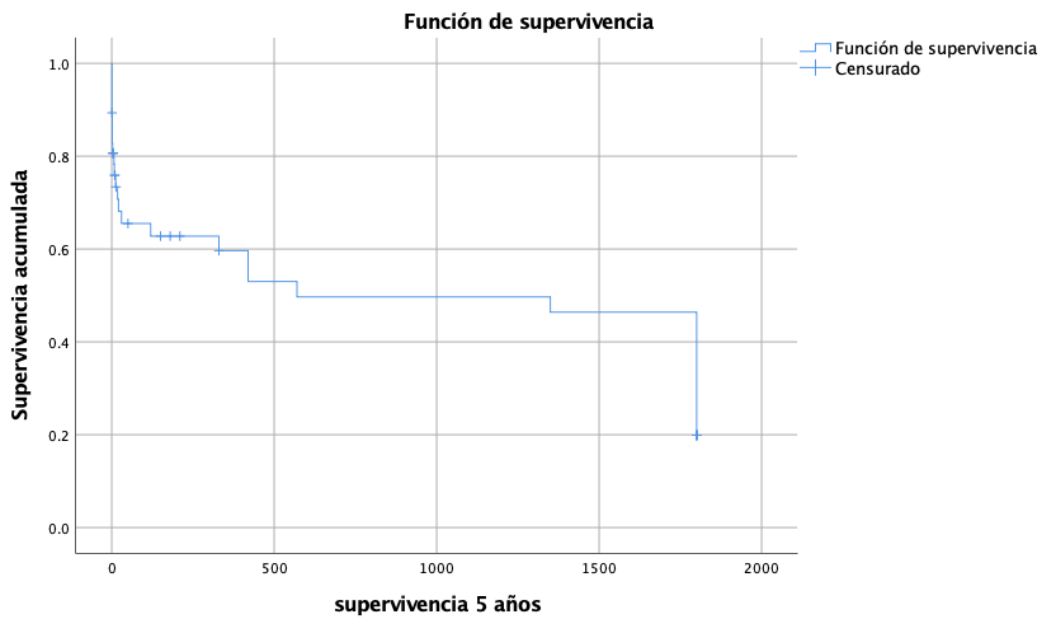


Tabla 8. Media para el tiempo de supervivencia a 5 años en pacientes con atresia vías bilares

Intervalo de confianza de 95 %

Estimación	Límite inferior	Límite superior
942.8	671.7	1213.8

Durante el tiempo de estudio se registraron 35 defunciones, 9 aún viven y 4 pacientes se desconoce (tabla 9). Las complicaciones asociadas a mayor mortalidad fueron las vasculares y la falla del injerto hepático, lo cual condicionó a falla orgánica múltiple.

Tabla 9. Sobrevida de pacientes post trasplante hepático acorde al tipo de donador

	n (%)	Tipo de donador	
		Cadavérico	Vivo
Sobrevida del injerto			
Se desconoce	4 (8.33)	4 (8.3)	-
Vive	9 (18.75)	5 (10.4)	4 (8.3)
Falleció	35 (73)	30 (62.5)	5 (10.4)

XI. DISCUSIÓN

El trasplante de hígado es el tratamiento óptimo para los niños con enfermedad hepática en etapa terminal o enfermedad hepática fulminante. (1,4)

Hace unas décadas los niños eran considerados de muy alto riesgo para un trasplante hepático, sin embargo, gracias a los avances en la técnica quirúrgica, a un mejor conocimiento de la barrera inmunológica y al desarrollo de nuevos medicamentos inmunosupresores, hoy en día los pacientes pediátricos tienen la mejor sobrevida del injerto de todos los grupos etarios. (4) El presente trabajo evalúa las complicaciones en el paciente post trasplante hepático pediátrico realizado en CMNO Hospital de Pediatría, una unidad médica de alta especialidad, donde se atienden pacientes procedentes de siete estados de la República Mexicana.

En México, de acuerdo al CENATRA, se realizaron durante el año del 2020, 72 trasplantes de hígado siendo 10 de donador vivo y 62 de donador cadavérico, teniendo 311 pacientes en lista de espera (3). En nuestro hospital se realizaron 48 trasplantes en el periodo de enero 2005 a mayo de 2021, 36 mujeres y 12 hombres, con una edad de 6 ± 5 años al momento de trasplante.

La mayoría de los niños requieren el trasplante en los primeros años de vida, y de acuerdo a lo publicado en el estudio del Hospital Infantil del 2005 por Varela y colaboradores (2), generalmente los pacientes tienen un peso inferior a los 15 kg. En nuestro estudio se observó que la mayoría de pacientes se encontraban en etapa de lactante (35.4%), con una mediana del peso del receptor al momento de trasplante de 14 kilogramos, sin embargo se observó un amplio rango de 5 a 54 kilogramos lo cual pudiera estar asociado a la diversidad de grupos etarios.

(7).

La atresia de las vías biliares es la principal causa de trasplante hepático, similar a lo reportado a nivel nacional e internacional, por esto también se explica que la mayoría de los pacientes se encontraban en el grupo etario de lactante y el peso bajo. (7)

Para lograr el éxito del trasplante se requiere una correcta evaluación pretrasplante del paciente, que incluya una valoración nutricional y de comorbilidades, ya que en pacientes con desnutrición grave la morbilidad postoperatoria se incrementa de manera considerable (4, 5), En este estudio, 39 pacientes presentaban previo al trasplante desnutrición moderada y grave, la mitad de los pacientes del estudio tenían cirugía hepatobiliar previa al trasplante, lo cual pudo haber influido de manera negativa en los resultados del trasplante hepático, de manera similar a lo referido por Varela, et al. (6)

En un estudio retrospectivo del año 2014 de la Red Internacional de la distribución de órganos para trasplante United (*UNOS*, por sus siglas en inglés), se ha demostrado que la supervivencia del injerto y del paciente a los 5 años de los niños con insuficiencia hepática aguda son significativamente menores que la supervivencia de los niños trasplantados por atresia de vía biliar (73% y 59% frente a 89% y 78%, respectivamente) (71); en nuestro estudio se encontró que todos los pacientes que presentaron falla aguda hepática y se trasplantaron fallecieron a los pocos días de la cirugía.

El objetivo de incluir a un paciente pediátrico en lista de espera de trasplantes es encontrar el momento oportuno para evitar la progresión de la hepatopatía y las complicaciones de la cirrosis, con su desenlace fatal, el fallecimiento. Para que pueda realizarse el trasplante hepático en el momento adecuado se debe aumentar el acceso al trasplante a través de opciones complementarias, como la promoción de las donaciones altruistas de donante de muerte encefálica y en donante vivo, tal como lo ha planteado Wiley y colaboradores en su estudio del 2014 realizado en América Latina (5), en nuestro estudio se encontró que el

tiempo de espera para el trasplante fue de once meses (con un rango de 2 días a 84 meses), siendo menor el rango en los donadores vivos, lo cual traduce un pobre conocimiento por parte de la población mexicana a la cultura de donación de órganos.

Debido a que los donadores cadavéricos son poco frecuentes y a que la tasa de donación de muerte encefálica es baja, para poder trasplantar a pacientes pediátricos se han implementado técnicas de reducción de injerto. En el estudio del Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey del 2014, el 92.3% de los trasplantes fueron de donador de muerte encefalica, de manera similar el Hospital Infantil de México en el año del 2015, reportaron que el 80% de sus trasplantes fueron de donador de muerte encefálica. (15, 69) En EE.UU. y Europa la mayoría de los trasplantes son segmentarios, con un incremento de forma considerable de los trasplantes de donador vivo. (14) Si bien en nuestro centro se encontró que 39 pacientes recibieron injerto hepático de donador de muerte encefálica (81.25%), en los últimos tres años se ha evidenciado incremento del número de donadores vivos (18.75%), esto, relacionado a la presencia de un nuevo equipo quirúrgico.

En un estudio recientemente publicado del Boston Children's Hospital, casi el 65% de los pacientes se sometieron a extubación inmediata y demostró no solo que era seguro sin un aumento en las tasas de reintubación, sino también un potencial beneficio de la reducción de la estancia en la UCI y la estancia hospitalaria total (5). En nuestro estudio los días en UCIP y de hospitalización fueron de una media de 16.37 ± 21.3 y 21.29 ± 24.8 días, respectivamente.

El tiempo de isquemia es un factor predominante en las complicaciones post trasplante, sobre todo en las vasculares tal como lo refiere la Sociedad Estadounidense de Trasplantes y Sociedad Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica en el año del 2014, por este motivo los pacientes con trasplante hepático de donador cadavérico estuvieron en desventaja en nuestro hospital,

presentando mayor complicaciones quirúrgicas tempranas (7) similar a lo reportado a la literatura.

La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas, ha establecido que las complicaciones tempranas se presentan con mayor frecuencia dentro de los primeros 3 meses posterior al trasplante (complicaciones vasculares, biliares, disfunción primaria del injerto, infecciones y rechazo agudo) y las complicaciones tardías se presentan después de 3 meses de realizado el trasplante (rechazo crónico, enfermedad recurrente, infecciones). En el caso de nuestro estudio, se encontró que las principales complicaciones médicas tempranas fueron las cardiopulmonares y las tardías, las infecciosas; las complicaciones quirúrgicas tanto tempranas como tardías fueron las vasculares, similar a lo reportado a la literatura.

En un estudio realizado en el Hospital Universitario de Hamburgo Eppendorf en el año 2000, se encontró que en más del 70% de los pacientes post trasplantados hepáticos presentan hipertensión, que a menudo requiere un tratamiento farmacológico (66); en nuestro estudio se evidenció que la hipertensión arterial se encontró solamente en 19% de los pacientes en el post operatorio inmediato. La incidencia de trombosis de arteria hepática en el registro SPLIT es del 5.7 al 8.4% (4); sin embargo, en México se ha encontrado una incidencia mayor que va del 12 al 30% de los niños post trasplantados (5, 69); en el caso de nuestro estudio, se encontró la complicación de trombosis de arteria hepática fue de 12.5%, mayor que lo publicado internacionalmente.

De acuerdo al estudio realizado en el año 2010 en la Centro Pediátrico del Hospital *King's College*, el rechazo agudo o celular, es la forma más frecuente con afectación de un 40 a 60% de todos los trasplantes de hígado, con una tasa de respuesta del 75% a la terapia inicial con esteroides (68). Suele manifestarse entre

el día 6 y el 1er mes, pero pueden aparecer en cualquier momento; así mismo, en nuestro estudio se reportó la presencia de rechazo agudo en 4.1% tanto en el periodo temprano como en el periodo tardío, evidenciándose el uso de terapia con esteroide en la mayoría de los pacientes, la baja incidencia de rechazo, puede deberse a un subdiagnostico en nuestra unidad, ya que no se cuenta con biopsia hepática en todos los eventos sospechosos.

Guariso, et al. reportan una incidencia del 3.5% (67) de la disfunción primaria del injerto; en el caso de nuestra serie, se evidenció con mayor frecuencia, en el 20.8%, de igual manera sin evidencia histologica.

Castilla M.V et al en el estudio del 2014 titulado *Evolución de los pacientes pediátricos con trasplante hepático en un hospital de tercer nivel del noreste del país*, encontraron una incidencia de complicaciones infecciosas del 75%, entre ellas neumonías, infecciones urinarias, de la herida quirúrgica y abscesos abdominales en el periodo temprano post trasplante (69); en nuestro caso, se evidenció infecciones en el 34.5% de los pacientes en el periodo temprano.

Datos de los estudios del trasplante pediátrico SPLIT en el 2019, sugiere que el retraso del crecimiento fue más común en aquellos trasplantados por enfermedades metabólicas, así como para aquellos con exposición prolongada a esteroides; en nuestro estudio tenemos bajo tratamiento de hormona de crecimiento en un paciente post trasplantado hepático.

La literatura muestra que en los centros europeos y norteamericanos la supervivencia a uno y 5 años en niños es mayor que la reportada en Latinoamérica, las cuales son del 90 y 85% vs 85 y 75%, respectivamente (63). En

el Hospital Infantil de México, reportan una supervivencia de 85 y 75 % a uno y cinco años durante el período de 2001 a 2011 (5), mientras que en hospital de tercer nivel de Monterrey (Nuevo León) reportan una supervivencia a tres años del 50% de los pacientes desde mayo de 2003 hasta mayo de 2012; sin embargo en nuestro hospital se reporta una supervivencia menor , que va de 32 y 33% de supervivencia al año y cinco años respectivamente.

XII. CONCLUSIÓN

- ✓ De acuerdo a los resultados de este estudio se concluye que la sobrevivencia del injerto hepático en CMNO Hospital de pediatría es menor a las reportadas en otros centros nacionales e internacionales.
- ✓ El presente trabajo es un estudio exploratorio acerca de las principales complicaciones en el paciente post trasplantado hepático.
- ✓ Este proyecto abre camino hacia una nueva línea de investigación, por lo que a proximidad deberá valorarse continuar con el presente trabajo de manera prospectiva, ampliar el tamaño de la muestra y el periodo de estudio.
- ✓ El trasplante hepático ya sea de donador vivo o de muerte encefálica es la mejor opción para mejorar la esperanza de vida de los pacientes pediátricos con hepatopatía crónica en etapa terminal o falla hepática aguda.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, Iwatsuki S, Bahnson HT. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 223-230
2. Varela-Fascinetto g, et al. Experience of a successful pediatric liver transplantation program in Mexico. *Transplant Proc* 2005; 37: 1201–1202.
3. Centro Nacional de Trasplantes: Mexico. Available at: www.cenatra.salud.gob.mx
4. Mogul DB, Luo X, Bowring MG, et al. Fifteen-year trends in pediatric liver transplants: split, whole deceased, and living donor grafts. *J Pediatr* 2018;196: 148–53.e2.
5. John Wiley, et al, Pediatric liver transplantation in Latin America: Where do we stand?, *Pediatr Transplantation* 2016; 20: 408–416
6. Mazariegos G, et al. Liver transplantation for pediatric metabolic disease. *Mol Genet Metab* 2014; 111(4):418–27.
7. Squires RH, Ng V, Romero R, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* 2014;60(1):362-98.
8. Yen H. Pham, Liver Transplantation in Children, *Clin Liver Dis* 22 (2018) 807–821.
9. Transplantation SSoPL. Annual Report, Rockville, MD. 2004:6-27

10. Harnidharka VR, Lamb KE, Zheng J, et al. Across all solid organs, adolescent age recipients have worse transplant organ survival than younger age children: A US national registry analysis. *Pediatr Transplant* 2015;19(5):471-6
11. Dharnidharka VR, Lamb KE, Zheng J, et al. Across all solid organs, adolescent age recipients have worse transplant organ survival than younger age children: A US national registry analysis. *Pediatr Transplant* 2015;19(5):471-6.
12. Kerkar N, Danialifar T. Changing definitions of successful outcomes in pediatric liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19(5):480-5
13. Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, et al. Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *J Pediatr* 2012;160(5):820-6 e3.
14. Paloma Jara, et al, Manual de trasplante hepático pediátrico, 2016.
15. Gustavo Varela-Fascinetto, et al, Trasplante hepático, Revista de Investigación Clínica Varela-Fascinetto G, et al. Trasplante hepático en niños. / Vol. 57, Núm. 2 / Marzo-Abril, 2005 / pp 273-282 *Rev Invest Clin* 2005; 57 (2): 273.
16. Lozanov J, Millis JM, Anand R. Resultados quirúrgicos en el trasplante de hígado pediátrico primario: informe de base de datos dividida. *Soy J Transplant.* 2005; 5 : 525
17. Tanaka K. Complicaciones de la vena porta en el curso a largo plazo después del trasplante pediátrico de hígado de donante vivo. *Transplant Proc.* 2005; 37 : 1138-1140.
18. The donors and the organs. In: *The Puzzle people: Memories of a transplant surgeon.* Starzl TE editor. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press, 1992
19. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, Iwatsuki S, Bahnson HT. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 223-230

20. Starzl TE, Miller C, Broznick B, Makowka L. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 343-348
21. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; 210: 649-652
22. Jones WT, Ratner I, Abrahamian G, Washburn WK, Esterl R, Neigut D, Halff G. Use of a silastic silo for closure of the abdominal wall in a pediatric patient receiving a cadaveric split liver. *J Pediatr Surg* 2003; 38: E20-E22
23. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984; 95: 367-370
24. Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichtor JL. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg* 1990; 212: 368-375; discussion 375-377
25. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation] *Langenbecks Arch Chir* 1988; 373: 127-130
26. Rela M, Vougas V, Muiesan P, Vilca-Melendez H, Smyrniotis V, Gibbs P, Karani J, Williams R, Heaton N. Split liver transplantation: King's College Hospital experience. *Ann Surg* 1998; 227: 282-288
27. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990; 322: 1505-1507
28. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Yamamoto E, Sugano M, Awane M, Yamaoka Y, Kumada K. Living related liver transplantation in children. *Am J Surg* 1994; 168: 41-48

29. Darwish AA, Bourdeaux C, Kader HA, Janssen M, Sokal E, Lerut J, Ciccarelli O, Veyckemans F, Otte JB, de Goyet Jde V, Reding R. Pediatric liver transplantation using left hepatic segments from living related donors: surgical experience in 100 recipients at Saint-Luc University Clinics. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 345-353
30. Emond JC, Freeman RB Jr, Renz JF, Yersiz H, Rogiers X, Busuttil RW. Optimizing the use of donated cadaver livers: analysis and policy development to increase the application of split-liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 863-872
31. From Miloh T, Barton A, Wheeler J, et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: unique aspects. *Liver Transpl* 2017;23(2):244–5
32. Artosh SM, Thomas SE, Sutton MM, Brady LM, Whittington PF. Linear growth after pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 1999; 135: 624-631
33. Weding R. Steroid withdrawal in liver transplantation: benefits, risks, and unanswered questions. *Transplantation* 2000; 70: 405-410
34. Diem HV, Sokal EM, Janssen M, Otte JB, Reding R. Steroid withdrawal after pediatric liver transplantation: a long-term follow-up study in 109 recipients. *Transplantation* 2003; 75: 1664-1670
35. Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991; 66: 807-815
36. Staats CE, Taylor PJ, Lynch SV, Tett SE. A pharmacodynamic investigation of tacrolimus in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 506-512
37. Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD, Braitman LE, Levin S, Munoz SJ. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7: 93-99

38. Van Thiel DH, Iqbal M, Jain A, Fung J, Todo S, Starzl TE. Gastrointestinal and metabolic problems associated with immunosuppression with either CyA or FK 506 in liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 37-40
39. Ounes BS, McDiarmid SV, Martin MG, Vargas JH, Goss JA, Busuttil RW, Ament ME. The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 2000; 70: 94-99
40. Martin SR, Atkison P, Anand R, Lindblad AS. Studies of Pediatric Liver Transplantation 2002: patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 273-283
41. Mollinger HW. Mycophenolate mofetil. *Kidney Int Suppl* 1995; 52: S14-S17
42. Evans HM, McKiernan PJ, Kelly DA. Mycophenolate mofetil for renal dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 1575-1580
43. Tredger JM, Brown NW, Adams J, Gonde CE, Dhawan A, Rela M, Heaton N. Monitoring mycophenolate in liver transplant recipients: toward a therapeutic range. *Liver Transpl* 2004; 10: 492-502
44. McAlister VC, Gao Z, Peltekian K, Domingues J, Mahalati K, MacDonald AS. Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet* 2000; 355: 376-377
45. Tannuri U et al, Postoperative care in pediatric liver transplantation, *Clinics*, 2014.
46. Miloh T, Barton A, Wheeler J, et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: unique aspects. *Liver Transpl* 2017;23(2):244–56.
47. Narendra S. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know, (*J clin exp hepatol* 2017;7:358–366)

48. Terminology for hepatic allograft rejection. International Working Party. *Hepatology* 1995; 22: 648-654
49. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25: 658-663
50. Rhemesh E, Bucuvalas JC, Anand R, et al. The medication level variability index (MLVI) predicts poor liver transplant outcomes: a prospective multi-site study. *Am J Transplant* 2017;17(10):2668–78.
51. Nanda, et al, Pediatric Liver transplantation: a North American perspective, *Journal: Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2018.
52. Patel R, Snyderman DR, Rubin RH, Ho M, Pescovitz M, Martin M, Paya CV. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 1996; 61: 1279-1289
53. Manez R, Kusne S, Rinaldo C, Aguado JM, St George K, Grossi P, Frye B, Fung JJ, Ehrlich GD. Time to detection of cytomegalovirus (CMV) DNA in blood leukocytes is a predictor for the development of CMV disease in CMV seronegative recipients of allografts from CMV-seropositive donors following liver transplantation. *J Infect Dis* 1996; 173: 1072-1076
54. Olmes RD, Sokol RJ. Epstein-Barr virus and post transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 456-464
55. Kerkar N, Morotti RA, Madan RP, et al. The changing face of post-transplant lymphoproliferative disease in the era of molecular EBV monitoring. *Pediatr Transplant* 2010;14(4):504-11.
56. Nidhi, Pediatric Liver Transplantation, *Pediatr Clin N Am* 64 (2017) 677–684.
57. McLin VA, Anand R, Daniels SR, et al. Blood pressure elevation in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *Am J Transplant* 2012;12(1):183-90.

58. Greig F, Rapaport R, Klein G et al. Characteristics of diabetes after pediatric liver transplant. *Pediatr Transplant* 2013;17(1):27-33.
58. Sundaram SS, Alonso EM, Zeitler P, et al. Obesity after pediatric liver transplantation: prevalence and risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(6):657-62.
59. Elise Flynn, et al, Antithrombotic management and thrombosis rates in children post–liver transplantation: A case series and literature review, *Pediatric Transplantation*, 2019.
60. F. Karakayalı, Biliary Complications After Pediatric Liver Transplantation, *Transplantation Proceedings*, 45, 3524e3527 (2013)
61. An-Ni Lin, *Management of Biliary Stricture in Pediatric Living Donor Liver Transplantation Recipients*, Elsevier, 2020.
62. Laurence JM, Sapisochin G, DeAngelis M, et al. Biliary complications in pediatric liver transplantation: Incidence and management over a decade. *Liver Transpl* 2015;21(8):1082-90.
63. Kelly DA, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19: 798-825.
64. Castaneda-Martinez PD, Alcaide-Ortega RI, Fuentes-Garcia VE, et al. Anesthetic risk factors associated with early mortality in pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 2010;42(6):2383-6.
65. Fullington NM, Cauley RP, Potanos KM, et al. Immediate extubation after pediatric liver transplantation: a single-center experience. *Liver Transpl* 2015;21(1):57-62.
66. Ganschow, R., Nolkemper, D., Helmke, K., Harps, E., Commentz, J. C., Broering, D. C. Burdelski, M. (2000). Intensive care management after pediatric

liver transplantation: A single-center experience. *Pediatric Transplantation*, 4(4), 273–279.

67. Guariso G, Viso Dalla L, Manea S, et al. Italian experience of pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2007;11(7):755-63.

68. D. Thangarajah, Management of Acute Rejection in Paediatric Liver Transplantation, *Pediatr Drugs* (2013) 15:459–471

69. Castilla Valdez, et al, Evolución de los pacientes pediátricos con trasplante hepático (TH) en un hospital de tercer nivel del noreste del país, *Gaceta Médica de México*. 2014;150 Suppl 3:282-7

70. Moore K, Hígado, *Anatomía Clínica*, Panamericana.

71. Futagawa Y, Terasaki PI. An analysis of the OPTN/UNOS Liver Transplant Registry. *Clin Transpl* 2004; 315-329

XIV ANEXOS

FOLIO: _____



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA

“Complicaciones en el paciente pediátrico post trasplantado hepático.”

A. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Datos generales

Edad: _____ Género: F _____ M _____ Peso al momento de trasplante: _____

Circunferencia media de brazo: _____

Estado nutricional

Eutrófico (CMB -2 a +1z)
Desnutrición moderada (CMB -2 a -3z)
Desnutrición grave (CMB \geq -3z)

Antecedente de Kasai: si _____ no _____

Tiempo de espera para concretar trasplante: _____

Diagnóstico de base:

- Atresia de vías biliares _____
- Falla hepática aguda _____
- Hepatitis autoinmune _____
- Hepatoblastoma _____
- Colestasis intrahepática familiar _____
- Quiste de colédoco _____
- Glucogenosis _____

Tipo de donador: cadavérico _____ vivo relacionado _____ vivo no relacionado _____

Peso de injerto hepático: _____

Tiempo de isquemia fría: _____ Estancia en UCI: _____ Estancia en hospital: _____

Complicaciones tempranas:

Médicas

- Falla primaria del injerto _____
- Infección _____
- Rechazo agudo _____
- DHE _____
- Cardiopulmonares _____

Quirúrgicas:

- Vasculares _____
- Biliares _____
- Fistulas _____
- Perforación intestinal _____
- Colecciones _____

Complicaciones tardías:

Médicas

- Enfermedad linfoproliferativa _____ -Desnutrición _____
- Rechazo crónico _____
- Enfermedad recurrente _____ -Disfunción renal _____
- Infección _____ -Depresión _____

Quirúrgicas:

- Vasculares _____
- Fistulas _____
- Biliares _____

Sobrevida del injerto: _____

B. CARTA DE DISPENSA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA

Guadalajara, Jalisco a Mayo 2021.

I.- IDENTIFICACION DEL ESTUDIO:

Investigador Responsable: Dra. Elizabeth Hernández Chávez

Título del Estudio: "Complicaciones en el paciente pediátrico post trasplantado hepático."

II.- JUSTIFICACIÓN DE LA DISPENSA

Por medio del presente solicito al Comité de ética en investigación, dispensa para prescindir del consentimiento informado, ya que nuestro estudio es considerado como una Investigación sin riesgo sustentado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación 2014 artículo 17, basado en registros, expedientes electrónicos y físicos con datos anónimos, identificados únicamente por número de folio. Sin la dispensa la Investigación será impracticable, ya que, al tratarse de un estudio retrospectivo, no hay forma de ubicar a los tutores legales de los pacientes participantes y de solicitar y firmar consentimiento informado, el estudio preservará en todo momento la privacidad de la información recabada, sin registrar nombre y número de afiliación. Por lo que apegándonos a la pauta 10 de la CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas) solicitamos esta dispensa.

Dra. Elizabeth Hernández Chávez

Nombre y Firma.

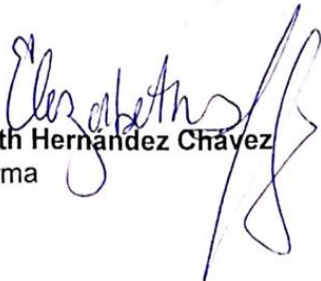
C. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Guadalajara, Jalisco a Mayo de 2021.

La Dra. Elizabeth Hernández Chávez (Investigador responsable), la C. Julia Cristina Córdova Muñoz (residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica), el C. Sergio Pacheco Sotelo y el C. Juan Rafael Zarate Guerrero (Investigador asociado) del proyecto titulado **“Complicaciones en el paciente pediátrico post trasplantado hepático”** con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C.P.44340. Guadalajara, Jalisco; a 28 de abril del 2021, se comprometen a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter de investigador responsable y asociado, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable. Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto:

Dra. Elizabeth Hernández Chávez
Nombre y Firma





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **1302**,
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS **17 CI 14 039 045**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 14 CEI 001 2018022**

FECHA **Lunes, 09 de agosto de 2021**

M.C. Elizabeth Hernández Chávez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Complicaciones en el paciente pediátrico post trasplantado hepático** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2021-1302-055

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE
DRA. RUTH ALEJANDRINA CASTILLO SANCHEZ
DIRECTORA
LIMAE HOSP. DE PEDIATRIA CMNO IGNACIO GARCIA TELLEZ
M.E. Ruth Alejandrina Castillo Sánchez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD