

Moderadores: Luis Amat y Iñáqui Eizaguirre

5

COMPARACIÓN DE TACROLIMUS CON CICLOSPORINA EN MICROEMULSIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

Estudio multicéntrico

Centros de Trasplante Pediátrico: Birmingham, Le Kremlin Bicetre, Lyon Cedex, Berlin, Hannover, Hamburgo, Bergamo, Bruselas, Madrid (Hospital Infantil La Paz, Hospital 12 de Octubre).

Objetivo. Comparar la eficacia y seguridad de tacrolimus (Tac) con microemulsión de ciclosporina (CyA) en el trasplante hepático pediátrico.

Métodos. Este estudio, abierto, randomizado y prospectivo, incluyó 181 niños (< 16 años) de 10 centros europeos. Los pacientes recibieron Tac (n = 91) con dosis inicial 0,3 mg/kg/día, con nivel valle deseado 10-20 ng/ml y esteroides, o CyA (n = 90) con dosis inicial 10 mg/kg/día, con nivel valle deseado de 100-350 ng/ml, con esteroide y azatioprina. En ambos grupos la dosis de esteroide fue 2 mg/kg/día (semana 1), con descenso progresivo hasta 0,25 mg/kg/día al mes 3; el descenso posterior o su retirada fueron opcionales.

Resultados. Las características basales fueron similares entre grupos, excepto para el estado serológico de EBV; 68,0% (Tac) y 47,9% (CyA) eran EBV-negativos, p < 0,05. La edad media al TH fue 3,0 años en ambos; la edad mediana fue 1,94 años (Tac) y 1,41 años (CyA). La supervivencia del paciente fue 93,4% (Tac) y 92,2% (CyA), la supervivencia del injerto 92,3% (Tac) y 85,4% (CyA), p = ns. Al 12º mes, 55,5% (Tac) y 40,2% (CyA) de los niños no habían padecido rechazo, p = 0,030; el 94,0% (Tac) y 70,4% (CyA) no habían tenido rechazo corticorresistente, p < 0,001. La dosis media en la semana 1 fue 0,22 mg/kg (Tac) y 15 mg/kg (CyA), al mes 12 la dosis media era 0,18 mg/kg (Tac) y 8,53 mg/kg (CyA). Los niveles medios respectivos fueron 15,93 ng/mL y 239,6 ng/mL en la semana 1, y 6,54 ng/mL y 144,3 ng/mL al mes 12. Los efectos adversos más frecuentes fueron (Tac vs. CyA): fiebre (46,2% vs. 51,1%), hipomagnesemia (39,6% vs. 28,9%), e hipertensión (38,5% vs. 46,7%). Hubo diferencias significativas (p < 0,05) para otitis media (7,7% vs. 0,0%), hirsutismo (1,1% vs. 27,8%), e hiperplasia gingival (1,1% vs. 8,9%). Hubo infección EBV en 26,4% (Tac) y 11,1% (CyA) (p = 0,011); 2 pacientes del grupo Tac desarrollaron PTLD posteriormente. Apareció diabetes insulín dependiente en 2,2% en cada grupo. La función del injerto, valorada por Bilirrubina media, se recuperó más rápidamente en el grupo Tac.

Conclusiones. Tacrolimus fue más eficaz para prevenir rechazo. El perfil de seguridad fue similar para ambos tratamientos.

6

CRECIMIENTO LINEAL A LARGO PLAZO DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

J.A. Salinas, B. Fernández, A. Llorente, E. Medina, P. Urruzunu, J.M. Moreno y J. Manzanares

Hospital Materno Infantil 12 de Octubre. Madrid.

Objetivos. Valorar el crecimiento lineal a largo plazo en el trasplante hepático pediátrico y los factores que influyen en el mismo.

Pacientes y métodos. Se incluyeron 46 pacientes trasplantados desde 1986 con más de un año de seguimiento excluyéndose aquellos con síndrome de Alagille. Se valoraron datos antropométricos, clínicos y analíticos pre y postrasplante hasta un máximo de 6 años de seguimiento. La talla y la velocidad de crecimiento (VC) fueron analizadas como score z (tablas de la Fundación F. Orbegozo). Definimos retraso de talla si score z < -2; catch-up si score z de VC > 0. Se valoró la influencia en el crecimiento de los siguientes factores: edad al trasplante, sexo, enfermedad de base, dosis acumulada de corticoides, inmunosupresión, retrasplante, función renal y disfunción crónica del injerto. Los datos fueron analizados según los siguientes test estadísticos: comparación de medias (t student) y de proporciones (χ^2).

Resultados. Hubo 24 varones y 22 mujeres, con una edad media al trasplante de 5,16 ± 4,37 años. La causa más frecuente de trasplante fue la atresia biliar 50%, seguida de las metabopatías 24%. El 82,6% recibió ciclosporina y el 17,4% tacrolimus. La duración media del tratamiento con corticoides fue de 45,9 ± 25,8 meses. Presentó rechazo agudo el 67,4%. Necesitó retrasplante el 20,5%. Tenían retraso de talla pretrasplante el 34,78% de los pacientes, de los cuales solo 1/3 mantenía dicho retraso al final del seguimiento. El catch-up se observó entre los 12 y los 24 meses postrasplante (media score z VC 0,84 ± 2,48); en el grupo con retraso de talla pretrasplante (representado fundamentalmente por la atresia biliar) se produjo antes que en el resto y se mantuvo en ambos grupos hasta el final del estudio (media score z VC 0,59 ± 2,47). De entre los factores analizados se encontró significación estadística para la dosis de corticoides (p = 0,030), para la disfunción crónica del injerto (p = 0,008) y para el retrasplante (p = 0,04).

Conclusiones. El trasplante mejora la talla y la VC, sobre todo en los pacientes con retraso de talla pretrasplante. El retrasplante, la dosis acumulada de corticoides y la disfunción crónica del injerto son las principales variables que influyen negativamente en el crecimiento, si bien la significación estadística para alguno de los factores puede verse influenciada por el tamaño de la muestra.

7

LAMIVUDINA EN HEPATITIS CRÓNICA B: RESULTADOS A CORTO PLAZO

L. Hierro, M.C. Díaz, A. de la Vega, C. Camarena, E. Frauca, M. Martín-Ibáñez, G. Muñoz-Bartolo y P. Jara
Servicio Hepatología. Hospital Infantil La Paz.

Objetivo. Analizar la respuesta y tolerancia a lamivudina (LAM) en niños y jóvenes con hepatitis crónica B en fase de replicación (HBeAg+ y DNA-VHB+).

Pacientes y métodos. 18 pacientes de edad 3-21 años (mediana: 13) con hepatitis B crónica con los siguientes antecedentes epidemiológicos: Madre HBsAg+ (n = 6), otro familiar HBsAg+ (n = 1), adopción tras estancia en institución (n = 8), transfusión por enfermedad oncológica (n = 3). Todos presentaban HBeAg+ y DNA-VHB+ (rango 50-8328 pg/ml, mediana: 2346). La cifra basal de ALT era mediana: 81 U/L (rango 29-337). Un paciente presentaba hepatopatía avanzada,

con signos de insuficiencia e hiperesplenismo, los otros 17 casos no mostraban síntomas. Se realizó biopsia pretratamiento a 15 casos, observando un índice de Knodell de 1-16 (mediana: 5).

Se administró LAM 3 mg/kg/día (dosis máxima 100 mg/día) con el objetivo de obtener 1) respuesta completa: desarrollo de antiHBe+, y/o 2) mejoría funcional y virológica, con normalidad de ALT y DNA-VHB indetectable. Se exponen los resultados con seguimiento de 2 meses a 3 años. En 14 casos el seguimiento es al menos 9 meses.

Resultados. 1) Ningún paciente ha presentado efectos adversos. 2) Se observó seroconversión antiHBe en 3 pacientes (a los 2 m, 9 m y 24 meses de tratamiento respectivamente). No hubo exacerbación de ALT bajo LAM antes de la seroconversión. 3) En los 18 casos se observó una reducción rápida de DNA-VHB que fue mediana = indetectable a partir del 1º mes hasta el final del seguimiento. Las cifras máximas de DNA-VHB (pg/ml) fueron: al mes: 44, al 3 mes: 29,5, al 6º mes: 10, al 9º mes: 11,5. Las cifras de ALT disminuyeron significativamente siendo (mediana,U/L) al mes: 55, al 3º mes: 47, al 6º mes: 29, al 9º mes: 36

Conclusiones. El tratamiento con LAM es bien tolerado y se acompaña de mejoría funcional y negativización de DNA-VHB durante el primer año de terapia. El seguimiento a mayor plazo es necesario para estimar la incidencia y repercusión de mutantes resistentes al fármaco.

8 BASES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE WILSON

E. Frauca, M.C. Díaz, L. Hierro, A. de la Vega, C. Camarena, G. Muñoz-Bartolo, M. Martín-Ibañez, J. Larrauri, M. Bruguera y P. Jara

Servicio de Hepatología. Hospital Infantil La Paz.

Objetivos. La enfermedad de Wilson (EW) puede causar hepatopatía en niños mayores de 2 años. El diagnóstico es difícil en ocasiones, por lo que describimos la experiencia en niños de diferentes edades y estadios de enfermedad.

Métodos. 41 casos (edad < 19 años) con EW basada en diferentes combinaciones de los siguientes datos: clínicos, funcionales, cobre en suero y orina de 24 h, ceruloplasmina, histología, tinciones (rubeánico, orceína), Cobre en hígado, análisis de mutaciones en ATP7B, historia familiar, y exclusión de otras causas. Se describen los pacientes divididos en 3 grupos según el grado de disfunción hepática: A) sin alteraciones, B) alteraciones sin afectar síntesis, y C) con insuficiencia hepática aguda o crónica.

Resultados. 1) Grupo A: 6 casos, sin disfunción hepática (ni neurológica), biopsia sin lesiones (5) o con fibrosis portal leve (1), tinciones (-), se diagnosticaron de EW a los 16-19 años de edad basado en el Cu hepático (225-1875 µg/g.). La Ceruloplasmina y Cu sérico eran bajos en 3 pacientes, los otros 3 tuvieron repetidos controles en el límite bajo de lo normal. Ninguno tenía aumento de cupruria. 2) Grupo B: 26 casos, con hepatopatía pre-sintomática, ALT = 264 ± 171 U/L, biopsia con esteatosis (73%), fibrosis (73%) y/o inflamación portal leve-moderada (73%), 13% tinción (+), 6% con anillo Kayser, tuvieron el diagnóstico de EW basado en cobre hepático (n = 14: mediana 834 µg/g) y/o ceruloplasmina baja (< 20

mg/dl en 96%), Cu sérico bajo (< 60 µg/dl en 81%), y cupruria (aumentada en 68%, mediana 194 µg/día). 3) Grupo C: 9 casos, de 7 a 16 años, consultaron por alteraciones SNC(1) o hepatopatía descompensada (8). Todos tenían APP < 50%. La biopsia (en 7) demostró cirrosis en todos (con esteatosis en 1, inflamación severa en 5, tinciones + en 4). La Ceruloplasmina era baja en 78%, el Cu sérico bajo en 25%, con cobre sérico libre muy alto (> 20 µg/dl) en 87%. La cupruria basal fue elevada en todos (mediana 1251 µg/día)

Conclusiones. Según la severidad de la hepatopatía hay diferencia significativa en los resultados de las pruebas más comunes para el despistaje de EW: ceruloplasmina, cobre sérico, cobre urinario, tinciones en biopsia. Su distinta fiabilidad dependiendo del contexto clínico debe considerarse para proseguir el estudio con otras pruebas.

9 COLONIZACIÓN BACTERIANA DE CÁLCULOS BILIARES DURANTE LA INFANCIA

F. Garrido Martínez de Salazar, P. García Fernández, G. Cavallaro y F. Garrido García

Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina de Cádiz.

Las bacterias juegan un papel importante en la formación y/o crecimiento de los cálculos biliares, sobre todo los pigmentarios marrones. Las bacterias son capaces de producir enzimas que facilitan la formación de cálculos, precipitando con el calcio y generando: bilirrubinato cálcico, palmitato cálcico, etc. Los cálculos biliares en la infancia son fundamentalmente de tipo pigmentario por lo que sería esperable encontrar bilicultivos positivos frecuentes. A pesar de ello los escasos estudios realizados confirman una escasa colonización bacteriana de la vía biliar en el niño con colestiasis sintomática.

Objetivo. Valorar mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) la colonización bacteriana de una serie de 22 cálculos biliares.

Material y métodos. Se analizan mediante MEB la superficie de sección de 22 cálculos biliares de diferentes niños intervenidos de colestiasis sintomática. La edad media de los pacientes fue de 10,3 años. Utilizamos para el estudio un microscopio JSM-820. Con ésta técnica conseguimos visualizar gérmenes y nidos bacterianos existentes en la superficie de sección de los cálculos.

Resultados. Encontramos gérmenes en el 18% de los cálculos biliares estudiados. En todos los casos aparecen situados sobre áreas en las que predomina el bilirrubinato cálcico. En la mayoría de los cálculos que contienen gérmenes encontramos también palmitato cálcico (75%) y bilirrubinato cálcico (100%). No localizamos nidos o "casts" bacterianos, tan típicos en cálculos de adultos.

Conclusión. Se confirma la menor colonización bacteriana de cálculos pigmentarios marrones durante la infancia, a diferencia del adulto en el que la presencia de éstos es muy frecuente.

