

Evolución de los pacientes pediátricos con trasplante hepático (TH) en un hospital de tercer nivel del noreste del país

Martha Patricia Castilla Valdez^{*1}, Yanelhi Méndez Rodríguez² y Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo³

¹Servicio de Gastroenterología Pediátrica, ²Servicio de Pediatría Médica, ³Servicio de Investigación, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) n.º 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, N.L.

Resumen

Introducción: El TH está indicado en el tratamiento de los pacientes pediátricos con enfermedades hepáticas progresivas en que la supervivencia esperada al año sea inferior a la que se conseguiría con el trasplante. El objetivo de este trabajo fue conocer la evolución de los pacientes pediátricos transplantados de hígado en un hospital de tercer nivel del noreste del país. **Resultados:** Se incluyeron 12 pacientes pediátricos sometidos a TH: nueve del sexo femenino y tres del masculino; uno requirió retrasplante. La edad en el momento del trasplante fue de 3.3 años (rango: 0.11-14) y el peso, de 12.4 kg (5.7-35.5). La indicación de trasplante más frecuente fue atresia de vías biliares, en seis casos (50%). En cuanto al tipo de injerto, 12 (92.3%) fueron de donador cadáverico, siete de ellos segmentarios. Las complicaciones más comunes fueron las infecciosas, que ocurrieron en nueve pacientes (75%). Hubo complicaciones quirúrgicas en ocho niños (66.6%), destacando hemorragia en el postoperatorio inmediato en cinco casos (41.6%). La supervivencia a tres años fue del 50%. **Conclusiones:** Este estudio demuestra que el TH pediátrico es posible en esta institución y presenta una mejor expectativa de supervivencia de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Trasplante hepático pediátrico. México.

Abstract

Introduction: Liver transplantation is indicated for the treatment of pediatric patients with progressive liver disease in which an expected survival of less than a year would be achieved with the transplant. The aim of this study was to determine the evolution of pediatric liver transplant patients in a tertiary care hospital in the northeast country. **Results:** Twelve patients subjected to liver transplantation included nine females and three males; one case required retransplantation. Age at transplantation was 3.3 years (range 0.11-14). The weight at transplantation was 12.4 kg (5.7-35.5). The most common indication for transplantation was biliary atresia in six patients (50%). According to the type of graft, 12 (92.3%) were from cadaveric donors, of which seven were segmental. The most common complications were infectious ones in nine patients (75%); surgical complications occurred in eight children (66.6%), with immediate postoperative bleeding in five cases (41.6%). The three-year survival in the entire series was 50%. **Conclusions:** This study demonstrates that pediatric liver transplantation is possible in this institution, with a better survival expectancy of patients in the future.

(Gac Med Mex. 2014;150 Suppl 3:282-7)

Corresponding author: Martha Patricia Castilla Valdez, patycastilla@hotmail.com

KEY WORDS: Liver transplantation. Pediatric.

Correspondencia:

*Martha Patricia Castilla Valdez
Av. Lincoln y Gonzalitos, s/n
Col. Morelos, C.P. 64180, Monterrey, N.L.
E-mail: patycastilla@hotmail.com

Fecha de recepción: 23-10-2013

Fecha de aceptación: 08-02-2014

Introducción

Desde 1983 el TH está indicado en el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedades hepáticas progresivas en que no son posibles otras medidas terapéuticas y en que la supervivencia esperada al año es inferior a la que se conseguiría con el trasplante. El TH constituye una alternativa de tratamiento consolidada, que ha modificado totalmente las expectativas y calidad de vida de los niños con hepatopatía grave e irreversible. Actualmente, en Europa y EE.UU. la tasa de supervivencia al año y a los cinco años es del 90 y el 85% y del 88 y el 85%, respectivamente. El objetivo de este trabajo fue conocer la evolución de los pacientes pediátricos trasplantados de hígado en un hospital de tercer nivel del noreste de México.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes pediátricos sometidos a TH desde mayo de 2003 hasta mayo de 2012 en un hospital de tercer nivel de Monterrey (Nuevo León).

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y longitudinal, se revisaron los eventos epidemiológicos y fueron seguidos durante un periodo determinado, suficiente para poder observar la frecuencia de aparición del evento esperado. Se recabó la siguiente información: edad en el momento del trasplante, sexo, edad a la que se realizó el trasplante, etiología del fallo hepático terminal, tipo de injerto, principales complicaciones tanto tempranas como tardías y sus factores asociados, tratamiento inmunosupresor y supervivencia, para valorar la evolución de los pacientes pos-TH.

Mediante estadística descriptiva se analizaron variables cuantitativas y categóricas de los pacientes pediátricos sometidos a TH. Y se analizó la supervivencia con el método de Kaplan-Meier. Este estudio no requirió ningún patrocinio externo, por lo que no hay conflictos de interés.

Resultados

Se incluyeron 12 pacientes pediátricos que fueron sometidos a TH en un hospital de tercer nivel del noreste de México durante el periodo de mayo de 2003 a mayo de 2012. Se realizaron 16 trasplantes de hígado a 15 pacientes, de los cuales se excluyeron tres por no contar con los datos completos de su expediente

clínico. Doce pacientes cumplieron con los criterios de inclusión descritos en el estudio. Hubo nueve pacientes (75%) del sexo femenino y tres (25%) del masculino. La mediana de edad en el momento del trasplante fue de 3.3 años (rango: 0.11-14). El peso en el momento del trasplante fue de 12.4 kg (5.7-35.5); tres pacientes pesaban menos de 10 kg y nueve tenían un peso mayor a 10 kg. El paciente transplantado más pequeño tenía 11 meses y un peso de 5.7 kg. Diez pacientes (83.3%) presentaban desnutrición: ocho desnutrición grave, uno moderada y uno leve. Seis pacientes (50%) tenían cirugía abdominal previa.

Se observó que el tiempo de espera para el trasplante desde que ingresara el paciente en lista fue de seis meses (0.6-10); se incluyó un paciente que entró como urgencia 0, que tuvo un tiempo de espera de seis días.

La indicación de trasplante más frecuente fue atresia de vías biliares, en seis pacientes (50%), seguida de cirrosis hepática criptogénica en tres pacientes (25%), fallo hepático agudo en uno (8.33%), hepatitis autoinmune en uno (8.33%) y tumor hepático de tipo hepatoblastoma en otro (8.33%).

En cuanto al tipo de injerto, 12 trasplantes (entre ellos un retrasplante), (92.3%) fueron de donador cadáverico, de los cuales siete (53.8%) fueron segmentarios, tres (23%) de tipo Split y dos (15.3%) de órgano completo. Hubo uno segmentario de donante vivo.

Todos los pacientes presentaron algún tipo de complicación, tanto temprana como tardía. Entre las complicaciones más comunes se hallaron las infecciosas, que se observaron en nueve pacientes (75%). En cuanto a las infecciones tempranas, los procesos neumónicos se presentaron en cinco niños, cuatro de los cuales evolucionaron a shock séptico y finalmente fallecieron; en ningún caso se logró aislar ningún germe. Con respecto a las infecciones tardías, dos pacientes presentaron absceso hepático, y en uno de ellos se aisló *Klebsiella pneumoniae* del material drenado del absceso; esta complicación no influyó en la pérdida del injerto. Otra complicación tardía presentada fue la infección por citomegalovirus en un paciente al año siguiente del trasplante, que respondió bien a ganciclovir; además, este mismo paciente presentó aspergilosis pulmonar, con una respuesta favorable al tratamiento.

Las complicaciones renales ocuparon el segundo lugar en frecuencia y se presentaron en ocho casos (66.6%), de los cuales seis (75%) desarrollaron insuficiencia renal aguda en la primera semana postrasplante y cinco fallecieron. Tres pacientes desarrollaron

Tabla 1. Características epidemiológicas de 12 pacientes pediátricos con TH en un hospital de tercer nivel del noreste de México

Edad (años)	3.3 (0.11-14)
Sexo:	
– Femenino	9 (75%)
– Masculino	3 (25%)
Peso (kg)	12.4 (5.7-35.5)
Con desnutrición	10 (83.3%)
Tiempo de espera para trasplante (meses)	6 (0.6-10)
Indicación de trasplante:	
– Atresia de vías biliares	6 (50%)
– Cirrosis hepática idiopática	3 (25%)
– Hepatitis fulminante	1 (8.33%)
– Hepatitis crónica autoinmune	1 (8.33%)
– Hepatoblastoma epitelial	1 (8.33%)
Tipo de injerto:	
– Cadáverico:	11 (91.6%)
• Segmentario	6 (50%)
• Split	3 (25%)
• Completo	2 (16.6%)
– Vivo:	
• Segmentario	1 (8.33%)
Complicaciones postrasplante:	
– Infecciosas	9 (75%)
– Renales	8 (66.6%)
– Quirúrgicas	8 (66.6%)
– Inmunológicas	4 (33.3%)
– Disfunción primaria de injerto –	1 (8.33%)
Tratamiento inmunosupresor:	
– TACRO + PDN	10 (83.3%)
– TACRO + PDN + MMF	2 (16.6%)
– Con efectos adversos	4 (33.3%)
Estancia en UCIP (días)	13.5 (4-46)
Estancia hospitalaria (días)	33.5 (4-124)
Supervivencia a tres años	6 (50%)

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

tubulopatía secundaria a fármacos, y uno de ellos evolucionó a fallo renal crónico en estadio I. Las complicaciones quirúrgicas se presentaron en ocho niños (66.6%); destacaron las hemorragias en el postoperatorio inmediato, observadas en cinco casos (41.6%); todos ameritaron exploración quirúrgica en las primeras 48 h de postoperatorio; dos de estos casos fallecieron en el posquirúrgico inmediato.

Tres pacientes presentaron complicaciones vasculares (33.3%), dos de ellos trombosis de la arteria hepática (HAT), que en uno de los casos originó pérdida del injerto y necesidad de retrasplante urgente

por fallo hepático; el segundo caso se resolvió de manera exitosa con trombólisis. El tercer paciente presentó estenosis de la unión de la vena suprahepática con la vena cava inferior, que fue manejada con una venoplastia con balón.

Las complicaciones biliares se presentaron en tres pacientes (25%), manifestándose como biloma secundario a fuga biliar; dos casos se resolvieron satisfactoriamente con una reintervención quirúrgica y el tercer paciente murió durante la exploración quirúrgica debido a una coagulopatía de consumo. Uno de los pacientes con fuga biliar tardía presentó estenosis de la anastomosis biliar, que ameritó la colocación de una prótesis.

Cuatro pacientes (33.3%) tuvieron complicaciones inmunológicas en forma de rechazo agudo, pero respondieron al tratamiento con esteroides; de éstos, un paciente evolucionó a rechazo crónico. Un paciente presentó disfunción primaria de injerto y falleció a los cuatro días del trasplante.

El tratamiento inmunosupresor postrasplante se basó en tacrolimus (TACRO) y prednisona (PDN) en los 12 casos. En los pacientes que evolucionaron de manera adecuada se suspendió el esteroide a los seis meses y se continuó con monoterapia con TACRO. Cuatro pacientes (33.3%) presentaron efectos adversos al tratamiento inmunosupresor, dos de ellos neutrotoxicidad por TACRO, por lo cual se disminuyó la dosis y se agregó micofenolato de mofetilo (MMF). Tres pacientes presentaron tubulopatía; uno, diabetes secundaria a esteroides, y dos pacientes, infecciones tardías relacionadas con la inmunosupresión.

El tiempo de estancia en terapia intensiva fue de 13.5 días (4-46) y el tiempo total de internamiento, de 33.5 días (4-124) (Tabla 1).

En mayo de 2012 seis de los pacientes habían fallecido, principalmente por complicaciones tempranas: sepsis y hemorragia en el postoperatorio inmediato y uno por disfunción primaria del injerto. La muerte de los pacientes ocurrió en los primeros seis meses. La supervivencia a tres años en toda la serie fue del 50% (Fig. 1).

Discusión

Desde 1983 el TH está indicado en el tratamiento de los pacientes pediátricos con enfermedades hepáticas progresivas en que no son posibles otras medidas terapéuticas y la supervivencia esperada al año es inferior a la que se conseguiría con el trasplante^{1,2}. La mayoría de los niños requieren el trasplante en los

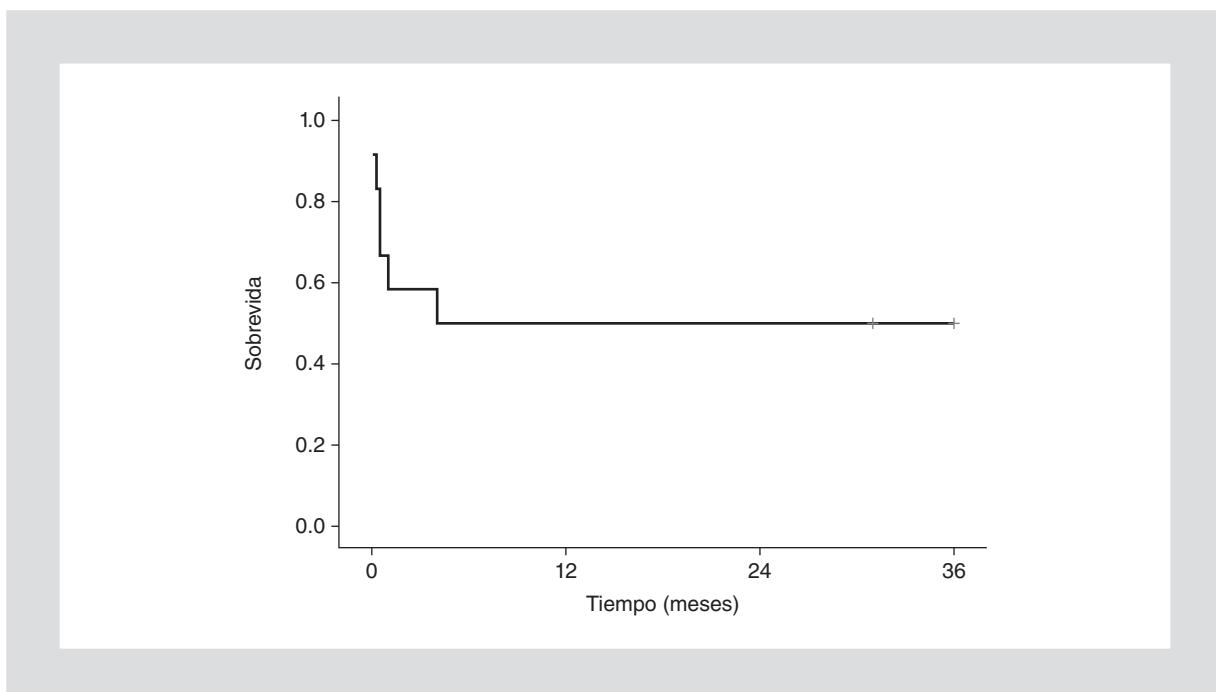


Figura 1. Supervivencia de 12 pacientes pediátricos con trasplante hepático en un hospital de tercer nivel del noreste de México.

primeros años de vida, y generalmente los pacientes tienen un peso inferior a los 15 kg³. En esta serie se observó que la mayoría de pacientes se encontraban en etapa preescolar y en tres casos el peso era menor a 10 kg.

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, 10 pacientes tenían desnutrición, ocho de ellos grave, y 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 TH, de manera similar a lo referido por Varela, et al.⁶.

La indicación de TH más frecuente reportada en las series pediátricas son las enfermedades que producen colestasis; la más común, hasta en la mitad de los casos, es la atresia de vías biliares⁷⁻¹⁰. Lo anterior se confirma en este trabajo de investigación, ya que la atresia de vías biliares extrahepáticas constituyó la indicación más frecuente de trasplante (50% de los pacientes). La segunda causa más frecuente de trasplante de hígado en niños es el fallo hepático fulminante, seguido de las enfermedades metabólicas. En la mayoría de países la etiología del fallo hepático

fulminante es desconocida o se presume secundaria a hepatitis por virus no-AE^{10,12}. En el presente estudio la segunda indicación de trasplante fue la cirrosis hepática idiopática. Hubo un caso de fallo hepático fulminante, otro de hepatitis autoinmune y otro de hepatoblastoma irresecable. En lo que respecta a los tumores del hígado, el hepatoblastoma y el hepatocarcinoma representan la principal indicación como causa de TH pediátrico, pero como indicación en general suponen menos del 3%¹³.

El objetivo de incluir a un paciente pediátrico en lista de espera de trasplantes es evitar la progresión de la hepatopatía y el fallecimiento. Para que pueda realizarse el TH en el momento adecuado se debe aumentar el acceso al trasplante a través de opciones complementarias, como la promoción de las donaciones de cadáver y en vivo¹⁴. En este estudio, el tiempo de espera para el trasplante fue de 180 días (6-300); dos pacientes se categorizaron como urgencia 0.

Debido a que los donadores cadávericos son poco frecuentes y a que la tasa de donación cadavérica es baja, para poder trasplantar a pacientes pediátricos se han implementado técnicas de reducción de injerto. El trasplante hepático ortotópico (THO) segmentario de donador cadáverico permite trasplantar segmentos hepáticos de donadores cadávericos de hasta 8-10 veces el peso del receptor¹¹. En este estudio el 92.3%

de los trasplantes fueron de donador cadáverico y de éstos, siete fueron segmentarios, en contraste con Varela, et al., quienes reportaron que el 80% de sus trasplantes fueron de donador cadáverico órgano completo, y los segmentarios representaron el 8%. En EE.UU. y Europa la mayoría de los trasplantes son segmentarios, con un incremento de forma considerable de los trasplantes de donador vivo¹⁵.

El trasplante dividido, o *split*, es una técnica mediante la cual con un hígado de donante cadáverico se pueden trasplantar dos personas, generalmente un adulto y un niño¹⁶. En esta serie de casos al 25% de los pacientes se les realizó este tipo de injerto. El THO segmentario de donador vivo se desarrolló en la década de 1990 con la experiencia ganada con el TH reducido y las resecciones hepáticas. En este estudio de investigación se efectuó un trasplante segmentario de donador vivo.

En el seguimiento del niño transplantado es muy importante identificar las complicaciones precoces y tardías, ya que la detección temprana puede salvar vidas; los niños menores de un año son los más susceptibles a sufrir estas complicaciones^{17,18}. Los procesos infecciosos agudos se presentan en el primer mes postrasplante y hasta el 60% de los pacientes trasplantados desarrollarán por lo menos un episodio¹⁹. En este estudio de investigación las infecciones fueron las complicaciones más comunes (75% de los pacientes).

Los factores de riesgo para las complicaciones infecciosas incluyen: tiempo quirúrgico prolongado, politransfusión, disfunción primaria del injerto, retrasplante y reoperaciones por fuga biliar o hemorragias. Los sitios más frecuentes de infección son las intraabdominales, el tracto respiratorio, la herida y el tracto urinario¹⁹. En esta serie cinco pacientes presentaron neumonía y cuatro de ellos evolucionaron a shock séptico. Dos pacientes presentaron absceso perihepático, con una buena respuesta al tratamiento médico y quirúrgico.

En relación con las complicaciones tardías, destacan las infecciosas, que se presentan después del primer mes postrasplante y están relacionadas con la inmunosupresión. En los niños hay dos infecciones virales de especial importancia: la infección primaria por virus de Epstein Bar y la infección por citomegalovirus. Uno de los pacientes del estudio presentó infección por citomegalovirus.

La complicación quirúrgica inmediata más frecuente es la hemorragia postoperatoria, representa la causa más común de reintervención temprana y favorece el

desarrollo de infecciones, sobre todo micóticas, según lo reportado por Lee, et al.²⁰. En la serie de casos estudiada en este hospital se reportó hemorragia postoperatoria en el 41.6% de los casos.

La HAT es, con mucho, la complicación técnica más grave en la edad pediátrica y se manifiesta como una insuficiencia hepática aguda (5-10% de los pacientes), una trombosis portal (3%) y una estenosis de vena cava que se presenta generalmente en el lugar donde se ha realizado la anastomosis (menos del 2%)^{21,22}. En la presente revisión tres pacientes tuvieron complicaciones vasculares, dos presentaron HAT y uno de ellos ameritó retrasplante. Uno de los pacientes presentó estenosis de la unión de la vena cava con la suprahepática y cursó con manifestaciones clínicas de derrame pleural, ascitis, esplenomegalia y diarrea crónica, que mejoraron después de la venoplastia. Las complicaciones biliares como la fistula y el biloma se producen con frecuencia en las fases tempranas, y cuanto más pronto se reconozcan, mejor respuesta al tratamiento conservador tendrán y menos probabilidad de sepsis abdominal. El 33% de los casos de este estudio presentaron este tipo de complicación, y uno de los pacientes de forma tardía presentó estenosis de la anastomosis de la vía biliar.

Respecto a las complicaciones inmunológicas, el rechazo celular agudo, con una incidencia de aproximadamente el 25-48%, se manifiesta por un incremento de los niveles séricos de transaminasas y bilirrubinas; el tratamiento se realiza con dosis altas de esteroide. El rechazo crónico se hace evidente después de seis meses del TH, su incidencia oscila entre el 1 y el 3% de los casos y frecuentemente requiere retrasplante²¹. Esta serie reporta datos muy similares: el 33.3% de los pacientes presentaron rechazo agudo y un paciente presentó rechazo crónico.

La disfunción primaria del injerto es una complicación grave, con una mortalidad mayor al 80% sin retrasplante²². Guariso, et al. reportan una incidencia del 3.5%²³. En este estudio dicha complicación se presentó sólo en un paciente, que falleció antes de poder ser retrasplantado.

La inmunosupresión para la profilaxis del rechazo es la piedra angular del tratamiento de los pacientes trasplantados. El objetivo básico de la terapéutica es mantener al paciente trasplantado libre de rechazo, minimizando los posibles efectos secundarios, la toxicidad y los riesgos que este tipo de fármacos conllevan. La inmunosupresión se puede dividir en terapia de inducción y de mantenimiento. En la inducción pueden seguirse esquemas dobles (TACRO y esteroide) o triples

(ciclosporina, esteroides y azatioprina). En los estudios disponibles en este momento sobre la eficacia de estas dos pautas de inmunosupresión en el TH pediátrico no se han encontrado diferencias en cuanto a supervivencia tanto de los pacientes como de los injertos, pero sí cierta tendencia a menor incidencia de rechazo agudo en los tratados con TACRO frente a los tratados con ciclosporina²². Todos los pacientes del presente estudio recibieron TACRO y PDN; dos pacientes presentaron neurotoxicidad relacionada con TACRO, y en estos casos se disminuyó la dosis y se agregó MMF.

La enfermedad renal crónica es una complicación que se puede presentar generalmente después del año del trasplante, se ha reportado hasta en el 28% de los casos, y el riesgo aumenta con el tiempo²². En esta serie se presentó un caso de fallo renal crónico, pero, a diferencia de otros estudios, el 50% presentaron fallo renal agudo.

La calidad de vida del paciente pediátrico trasplantado de hígado se ha evaluado comparándola con la de vida de niños con enfermedades crónicas, y ha resultado ser similar o mejor que la de este grupo, pero continúa siendo significativamente más baja que la de los niños sanos.

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, alcanzando el 90 y el 85% y el 80 y el 76%, respectivamente. La supervivencia a tres años de los pacientes fue del 50% en toda la serie.

Bibliografía

1. Orozco-Zepeda H. Editorial. Un poco de historia sobre el trasplante hepático. *Rev Invest Clin.* 2005;57(2):124-8.
2. Otte JB. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplant.* 2002;6(5):378-87.
3. Varela-Fascinetto G. Trasplante de hígado en niños. *Revista del Centro Nacional de Trasplantes.* 2005;5:24-6.
4. Schneider BL, Suchy FJ, Emre S. National and regional analysis of exceptions to the Pediatric End-Stage Liver Disease scoring system (2003-2004). *Liver Transpl.* 2006;12(1):40-5.
5. Neto JS, Carone E, Pugliese RP, et al. Modified pediatric end-stage liver disease scoring system and pediatric liver transplantation in Brazil. *Liver Transpl.* 2010;16(4):426-30.
6. Varela-Fascinetto G, Davila R, Hernandez A, Castañeda P, Fuentes V, Nieto J. Trasplante hepático en niños. *Rev Invest Clin.* 2005;57(2):273-82.
7. Prieto M, Clemente G, Casafont F, et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26(6):355-75.
8. Adam R, McMaster P, O'Grady J, et al. European Liver Transplant Registry Report. *Liver Transplantation.* 2003;9(12):1231-43.
9. Diliz-Pérez HS, Rossano A, García L, et al. Reporte del primer caso de trasplante hepático ortotópico en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2013;76(1):34-40.
10. Ruf AE, Villamil FG. Indicaciones y oportunidad del trasplante hepático. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2008;38(1):75-88.
11. Ciocca M, Moreira-Silva SF, Alegría S, et al. Hepatitis A as an etiologic agent of acute liver failure in Latin America. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(8):711-5.
12. Matesanz R, de la Rosa G. Liver transplantation: The Spanish experience. *Digestive and Liver Disease Supplements.* 2009;3:75-81.
13. Díaz C, Gámez M, de la Vega A, Frauca E. Trasplante hepático: indicaciones, técnicas quirúrgicas, complicaciones y tratamiento. *An Pediatr (Barc).* 2004;60(1):42-55.
14. Buckel E, Alba G. Decisivos años de experiencia de trasplante hepático en clínica Los Condes. *Rev Med Clin Condes.* 2010;21(2):267-72.
15. Settmacher U, Theruvath, Pascher A, Neuhaus P. Living donor liver transplantation- European experiences. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(suppl 4):iv16-21.
16. Varela-Fascinetto G, Hernández A, Nieto J, et al. Trasplante hepático HIM Federico Gómez. *Rev Invest Clin.* 2011;63(supl. 1): 57-61.
17. Cuarterolo M, Ciocca M, Lopez S, et al. Evolución de niños post-trasplante hepático luego del primer año de sobrevida. *Medicina (B Aires).* 2005;65(5):402-8.
18. Hepp J, Zapata R, Buckel E, et al. Trasplante hepático en Chile: Aspectos generales, indicaciones y contraindicaciones. *Rev Med Chile.* 2008;136:793-804.
19. Sokal EM, Goldstein D, Ciocca M, et al. End-stage Liver Disease and Liver Transplant: Current Situation and Key Issues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(2):240-6.
20. Lee Ng V, Fecteau A, Shepherd R, et al. Outcomes of 5-Year Survivors of Pediatric Liver Transplantation: Report on 461 Children From a North American Multicenter Registry. *Pediatrics.* 2008;122(6):e1128-35.
21. McDiarmid SV. Management of the Pediatric Liver Transplant Patient. *Liver Transpl.* 2001;7(11):S77-86.
22. Bucuvalas JC, Alonso E, Magee JC, Talwalkar J, Hanto D, Doo E. Improving long-term outcomes after liver transplantation in children. *Am J Transplant.* 2008;8(12):2506-13.
23. Guariso G, Viso Dalla L, Manea S, et al. Italian experience of pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2007;11(7):755-63.
24. Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH). Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante. Listas de espera, trasplante pediátrico e indicadores de calidad. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(10):702-16.
25. Limbers C A, Neighbors K, Martz K, et al. Health-related quality of life in pediatric liver transplant recipients compared to other chronic disease groups. *Pediatr Transplant.* 2011;15(3):245-53.