

Guía para el seguimiento de pacientes pediátricos con enfermedad hepática crónica













*Guidelines for the follow-up of pediatric patients with chronic
liver disease*

Comité Nacional de Hepatología

Coordinadoras:

Patricia D'Alia , M. Camila Sánchez 

Autores:

Adriana Afazani^a , Gustavo Boldrini^b , Mirta Ciocca^{a,c} ,
Alejandro Costaguta^d , Miriam Cuarterolo^{a,e} , Daniel D'Agostino^{a,b} ,
Patricia D'Alia^{a,f} , Susana López^{a,e} , Ivonne Malla^{e,g} ,
Rosana Pérez Carusi^{a,c,h} , Margarita Ramonet^a , M. Camila Sánchez^{a,b} 

- a. Comité Nacional de Hepatología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría.
- b. Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Trasplante Hepático del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- c. Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático del Hospital Alemán, Argentina.
- d. Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático del Sanatorio de Niños de Rosario, Argentina.
- e. Sección Hepatología del Hospital Nacional de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan, Argentina.
- f. Sección Gastroenterología y Hepatología del Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Argentina.
- g. Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático del Hospital Universitario Austral, Argentina.
- h. Servicio de Hepatología del Hospital Nacional El Cruce de Florencio Varela, Argentina.

Colaboradores:

Guillermo Alonso^a, Hernán Amartino^b, Franco Benvenuto^c, Adriana Bottero^d,
Mónica Contreras^d, Carmen De Cunto^e, M. Paula De la Latta^f, Marcela A. Fotheringham^g,
Natascha Jaroslavsky^g, Carina Kadzielski^c, Verónica Priotti^h, Mariana Sasson^h,
Patricia Sosaⁱ, Alejandro Teperiⁱ

- a. Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- b. Servicio de Neurología del Hospital Universitario Austral, Argentina.
- c. Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan, Argentina.
- d. Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan, Argentina.
- e. Servicio de Reumatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- f. Servicio de Infectología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Argentina.
- g. Servicio Social del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- h. Servicio de Salud Mental del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- i. Servicio de Nutrición infantil del Hospital Nacional Alejandro Posadas, Argentina.
- j. Centro Respiratorio del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Argentina.

Correspondencia:
Patricia D'Alia:
patridalia@yahoo.
com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-8-2021
Aceptado: 15-9-2021

APARTADOS

Resumen

Abstract

Introducción

Metodología

Cirrosis y sus complicaciones

Susana I. López y Adriana Bottero

Aspecto gastroenterológico

Patricia D'Alia y Mónica Contreras

Aspecto nutricional

Margarita Ramonet y Patricia Sosa

Aspecto endocrinológico

Mirta Ciocca y Guillermo Alonso

Aspecto infectológico

Rosana Pérez Carusi y María Paula Della Latta

Aspecto neurológico

Ivone Malla, Miriam Cuarterolo y Hernán Amartino

Compromiso oftalmológico

Miriam Cuarterolo, Ivone Malla, Carina Kadzielski y Franco Benvenuto

Compromiso vascular pulmonar

Daniel D' Agostino, Alejandro Costaguta y Alejandro Teper

Compromiso renal

Daniel D' Agostino

Aspecto psicológico y social

Gustavo Boldrini, Marcela Fotheringham, Natalia Jaroslavsky, Verónica Priotti y Mariana Sasson

Adolescencia y transición

Camila Sánchez y Carmen De Cunto

Siglas y abreviaturas

RESUMEN

La historia natural de la enfermedad hepática crónica (EHC) se caracteriza por una fase de cirrosis compensada asintomática seguida de una fase descompensada, que se acompaña de signos clínicos evidentes, de los cuales los más frecuentes son la ascitis, las hemorragias, la encefalopatía y la ictericia. Esta guía actualizada sobre el manejo de pacientes con EHC en la edad pediátrica fue confeccionada con el propósito de mejorar la práctica clínica de estos pacientes complejos y darle herramientas al pediatra de cabecera para un seguimiento adecuado. Para ello, un grupo de expertos subrayó la importancia del inicio temprano del tratamiento etiológico en cualquier grado de enfermedad hepática y ampliaron su labor jerarquizando las complicaciones de la cirrosis: ascitis, hemorragia digestiva, infecciones, malnutrición; aspectos endocrinológicos, neurológicos, oftalmológicos y gastrointestinales; y complicaciones vasculares pulmonares y renales. Se incluyeron, además, aspectos psicosociales, así como el cuidado del adolescente en su transición a la vida adulta.

Palabras clave: enfermedad hepática crónica, pediatría.

ABSTRACT

The natural history of chronic liver disease (CLD) is characterized by a phase of asymptomatic compensated cirrhosis followed by a decompensated phase, accompanied by the development of evident clinical signs, the most frequent being ascites, hemorrhages, encephalopathy and jaundice. This updated guideline on the management of pediatric patients with CLD was developed with the purpose of improving the clinical practice of these complex patients and to provide the pediatrician with tools for an adequate follow-up. To this end, a group of experts, after stressing the importance of early initiation of etiologic treatment in any degree of liver disease, expanded their work to include a hierarchy of complications of cirrhosis: ascites, gastrointestinal bleeding, infections, malnutrition, endocrinological, neurological, ophthalmological, gastrointestinal, pulmonary vascular and renal complications. Psychosocial aspects including the care of the adolescent in their transition to adult life were also included.

Key words: chronic liver disease, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.S19>

Cómo citar: Comité Nacional de Hepatología. Guía para el seguimiento de pacientes pediátricos con enfermedad hepática crónica. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):S19-S61.

INTRODUCCIÓN

El paciente pediátrico con enfermedad hepática crónica (EHC) debe transitar junto a su familia, el pasaje de la infancia hacia la adultez en una situación diferente a la del niño sano, con la probabilidad de tener que recibir un trasplante hepático (TH). El seguimiento de estos pacientes representa un desafío para el pediatra de cabecera, y es su responsabilidad, junto con el hepatólogo, coordinar las estrategias para que no quede descuidado ningún aspecto vinculado a la enfermedad ni al crecimiento y desarrollo del niño. El grupo etario al cual pertenece el niño y el tipo de enfermedad hepática determinan el pronóstico, el tratamiento y la evolución de la enfermedad. La adherencia al tratamiento y la aceptación de la enfermedad estarán condicionadas por esa relación particular establecida entre el grupo tratante, el paciente y su familia.

Los pacientes que padecen enfermedades crónicas complejas necesitan de un enfoque diagnóstico y terapéutico interdisciplinario. Dicha modalidad de atención y la comunicación fluida entre los integrantes del equipo tienen efecto en los resultados y la calidad de vida de los pacientes. Está demostrado que la falla en los aspectos antes mencionados influye de manera negativa en la morbilidad, la mortalidad y la calidad de la asistencia. En este contexto, los pacientes con EHC en la infancia requieren de un equipo multidisciplinario que incluya al pediatra de cabecera, especialistas en hepatología, gastroenterología, nutrición, nefrología, cardiología, neumonología, oftalmología, endocrinología y radiología, personal de enfermería y de trabajo social, y cirujanos generales y especializados en trasplantes.

Propósito y objetivo general de la guía

Esta guía tiene como propósito sistematizar las prácticas de detección y diagnóstico, y establecer pautas para el manejo terapéutico y el seguimiento de los pacientes pediátricos con hepatopatías crónicas atendidos en nuestro país.

Tiene como finalidad disminuir la incidencia de complicaciones que se asocian a la demora en el diagnóstico de la enfermedad. Las recomendaciones están basadas en evidencia científica y orientadas a mejorar y unificar criterios que tiendan a garantizar una actuación homogénea ante estos pacientes.

METODOLOGÍA

Este documento representa la opinión colectiva de sus autores y colaboradores, y ha sido aprobado por el Comité Nacional de Hepatología de la Sociedad Argentina de Pediatría a partir de la fecha de publicación. Fue corregido y presentado en reunión junto con especialistas de distintas disciplinas, miembros de comités y grupos de trabajo de la Sociedad, con base en la revisión de la bibliografía de los últimos años de entidades científicas reconocidas internacionalmente y de autores referentes en el tema. La búsqueda bibliográfica se realizó a través de Medline, PubMed, Biblioteca Virtual de Salud y Lilacs.

El grupo coordinador fue el responsable de la redacción del documento final, contemplaron los aportes y las contribuciones de todos los autores y colaboradores y, por último, presentaron el documento a la totalidad de los participantes para su corrección y aprobación final.

En esta comunicación se declara que no hubo conflictos de interés del panel de expertos que elaboraron las guías ni fuentes de financiamiento para su elaboración.

CIRROSIS Y SUS COMPLICACIONES

Hipertensión portal

Los pacientes portadores de una EHC pueden evolucionar a una enfermedad avanzada o cirrosis compensada, según la etiología y el tratamiento instaurado. Los pacientes con EHC avanzada y cirrosis pueden presentar complicaciones renales, pulmonares, cardiológicas, endocrinológicas, nutricionales y neurológicas, hemorragias digestivas por hipertensión portal y ascitis, entre otras. El síndrome de fallo hepático agudo sobre crónico es un cuadro grave, con elevada mortalidad en el corto plazo, en el que se produce un deterioro agudo de la función hepática en el contexto de una EHC avanzada. En el 50-60 % de los casos, está desencadenado por infecciones, hepatitis virales, hemorragia digestiva o lesión hepática por fármacos.

La elastografía hepática (EH) permite de manera no invasiva sospechar la evolución fibrótica de la enfermedad hepática. Valores mayores a 15 kPa hacen sospechar la presencia de una EHC avanzada.¹ Cuando existe duda acerca del diagnóstico, o para su confirmación, pueden utilizarse métodos invasivos como la biopsia hepática para constatar fibrosis grave o cirrosis y la endoscopia digestiva (ED) para diagnosticar vórices. El método *gold standard* para determinar la presencia de hipertensión portal (HP) es la medición del gradiente de presión venoso hepático (GPVH). Un valor de gradiente mayor de 5 mmHg indica la presencia de HP. Con valores de presión superiores a 10 mmHg, existe riesgo de formación de vórices (HP clínicamente significativa [HPCS]), y un valor mayor de 12 mmHg indica riesgo de sangrado variceal. La medición del GPVH es una técnica utilizada en adultos y, debido a su carácter invasivo, se ha limitado su uso en pediatría.^{2,3}

La identificación de circulación colateral en estudios de imágenes es suficiente para el diagnóstico de HPCS en pacientes con EHC.³

Vigilancia endoscópica

No existe un consenso respecto a la frecuencia de realización de este estudio en la población pediátrica debido a la falta de evidencia.⁴ En ocasiones, teniendo en consideración la enfermedad de base y la accesibilidad a centros médicos con la posibilidad de brindar cuidados adecuados en caso de hemorragia digestiva se extrapolan las conductas aplicadas en adultos.

Los pacientes adultos con EHC que presentan una EH menor a 20 kPa y un recuento de plaquetas mayor a 150 000/mm³ tienen un riesgo muy bajo de presentar vórices, por lo cual pueden controlarse una vez por año, con indicación de realizar la ED ante un empeoramiento de dichos valores.³

El seguimiento posterior de los pacientes compensados dependerá de la presencia o no de vórices en la ED inicial y de la condición de actividad o remisión de la enfermedad hepática de base. Los pacientes que presentan, según la ED inicial, hepatopatía sin vórices en remisión, deberán repetir el estudio con intervalos de 3 años, que se acorta a 2 años en quienes presentan vórices pequeñas. En los pacientes con enfermedad hepática evolutiva sin vórices o con vórices pequeñas, se aconseja repetir la ED cada 2 años o 1 año, respectivamente. La obesidad es una comorbilidad que empeora la historia natural de la cirrosis y la HP, cualquiera sea la etiología de la enfermedad hepática, por lo cual deberán darse pautas para lograr el descenso de peso, lo cual mejorará la HP.³

Profilaxis preprimaria (prevención en la formación de vórices)

Se basa en el tratamiento de la hepatopatía subyacente. No está indicado el tratamiento con betabloqueantes no selectivos (BBNS).^{2,3}

Profilaxis primaria (prevención del primer sangrado)

- En pediatría no hay trabajos que permitan predecir la posibilidad de sangrado según el tamaño de las vórices ni la eficacia del tratamiento profiláctico, por lo cual no hay recomendaciones consensuadas al respecto y debería indicarse bajo protocolos de investigación.^{2,4} A pesar de ello, en ciertas circunstancias, la dificultad de acceso a centros médicos ante un episodio de sangrado puede tener peso en la decisión de realizar profilaxis primaria.⁴
- Los pacientes con atresia biliar con vórices esofágicas de grados II o III, signos rojos o vórices gástricas presentan mayor riesgo de sangrado, por lo que se beneficiarían con profilaxis primaria endoscópica.²
- Evitar la escleroterapia como profilaxis primaria.²

- En adolescentes pueden tenerse en cuenta las recomendaciones para adultos:³
 - BBNS o ligadura en pacientes con várices medianas o grandes.
 - Los pacientes con várices pequeñas y signos rojos, o clase C de la escala de Child-Pugh C deben recibir tratamiento con BBNS.
 - Los pacientes compensados con várices pequeñas pueden recibir tratamiento con BBNS.

Hemorragia aguda por várices

El sangrado variceal es una emergencia médica asociada a una mortalidad del 10-20 % dentro de las seis semanas de producido.

Tratamiento del sangrado por várices esofágicas

- **Compensación hemodinámica:** está indicada la transfusión de concentrado de glóbulos rojos con el objetivo de lograr un valor de hemoglobina (Hb) de 7-8 g/dl. En el caso de existir trombocitopenia $< 20\ 000/\text{mm}^3$, está indicada la transfusión de plaquetas.² Los valores del tiempo de protrombina (TP) o de la razón internacional normalizada (RIN) no son un indicador de riesgo de sangrado en pacientes cirróticos, por lo que se corregirán según medidas generales de apoyo.^{2,3}
- **Fármacos vasoactivos:** ante la sospecha del origen variceal del sangrado digestivo está indicada la administración de somatostatina u octreótide. Comenzar con una dosis de carga de $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ y continuar durante 5 días con una infusión continua de $1\text{-}5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$.^{2,3,5}
- **Ligadura endoscópica:** lo antes posible, una vez estabilizado el paciente, dentro de las 12³ o 24 horas.² En niños menores de 10 kg puede ser necesario realizar escleroterapia debido a las dificultades técnicas para la realización de ligaduras.
- **Taponamiento con balón:** se usa de manera excepcional y en caso de no controlar el sangrado, en pacientes en terapia intensiva y durante un máximo de 24 horas.^{2,3}
- **Profilaxis antibiótica:** con cefalosporinas de tercera generación.^{2,3}
- **Prevención de encefalopatía hepática:** favorecer la catarsis con laxantes y el uso de antibióticos no absorbibles, como la rifaximina.^{2,3}

Tratamiento del sangrado por várices gástricas

- Cianoacrilato en várices gástricas aisladas o gastroesofágicas tipo 2.^{2,3,6,7}
- Oclusión transvenosa retrógrada con balón.^{2,8,9}
- Derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS; por su sigla en inglés) o derivación portosistémica (DPS).^{2,10-12}
De acuerdo a la bibliografía consultada, no es posible hacer recomendaciones basadas en evidencia.

Fallo en el control del episodio agudo de sangrado

Se define por la presencia de alguno de los siguientes eventos dentro de los cinco días del episodio de sangrado:²

- Hematemesis o aspirado por SNG de $\geq 2\ \text{ml}/\text{kg}$ o 100 ml de sangre fresca ≥ 2 horas luego del comienzo del tratamiento con fármacos o endoscópico.
- *Shock* hipovolémico.
- Caída de 3 puntos en los valores de hemoglobina (Hb) o 9 puntos en los valores de hematocrito dentro de las 24 horas.
- Muerte (por cualquier causa).

Conducta recomendada

- Nuevo tratamiento endoscópico.^{2,3,13,14}
- Colocación de TIPS en caso de sangrado persistente a pesar del tratamiento combinado.^{2,3,10}
- Realización de DPS en caso de fallo de TIPS o falta de experiencia en niños pequeños.^{2,11}

Profilaxis secundaria de várices esofágicas (prevención del resangrado)

- Ligaduras: cada 2 a 4 semanas, hasta 5 sesiones.^{2,4}. En adultos, siempre asociado a medicación BBNS.^{3,13}
- BBNS en pediatría: existe insuficiente información respecto a la dosis, la disminución de GPVH y la seguridad (falta de respuesta hemodinámica ante el sangrado) para recomendar su uso. Podría considerarse cuando el tratamiento endoscópico no es factible o ante la negativa familiar.² El carvedilol no puede recomendarse por no existir estudios comparativos.^{3,13}
- Esclerosis en niños pequeños.²

Profilaxis secundaria de várices gástricas

- Repetir inyección de cianoacrilato en 2 a 4 semanas.^{3,6,7,13}
- Oclusión transvenosa retrógrada con balón.^{2,8,9,12}

Profilaxis secundaria de gastropatía hipertensiva

- En pacientes adultos, indicar BBNS.^{3,13}

Fracaso de la profilaxis secundaria

Definido como resangrado clínicamente significativo luego del quinto día acompañado de caída de 3 puntos de la Hb, requerimiento transfusional, hospitalización o muerte (dentro de las 6 semanas de la hemorragia, por cualquier causa).²

Conducta:

- Realización de DPS en pacientes con buen pronóstico a 5 años (atresia biliar con bilirrubina menor de 4 mg/dl).²
- Colocación de TIPS en pacientes con hepatopatía avanzada como puente al TH o cuando DPS no es factible.^{2-4,13}
- Trasplante hepático (TH) en pacientes con hepatopatía descompensada o complicaciones mayores.²⁻⁴

Ascitis

La ascitis es la complicación más frecuente de la cirrosis.¹⁵ La vasodilatación arterial esplácnica causa hipovolemia efectiva con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, con la consecuente retención de sodio y balance positivo de líquidos.^{16,17} La HP tiene un papel fundamental en la patogénesis de la ascitis y sus complicaciones. La frecuente translocación bacteriana predispone al desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea (PBE).

Diagnóstico

El examen físico, el laboratorio con función renal y hepática y medio interno y la ecografía son las valoraciones iniciales en todo paciente con ascitis.

La paracentesis está indicada en todo paciente con ascitis clínicamente manifiesta de reciente comienzo, empeoramiento de una ascitis previa o cualquier complicación de la cirrosis.^{15,18,19} El lugar de realización habitual es en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen. El estudio del líquido ascítico permite determinar el nivel de proteínas, realizar el recuento celular y obtener muestras para cultivo. Un gradiente de albúmina entre el plasma y el líquido ascítico (GAPA) > 1,1 g/dl permite estimar con una exactitud del 97 % que su origen es hipertensivo.^{15,17,18} Niveles de proteínas totales en < 1,5 g/dl pueden considerarse de riesgo para el desarrollo de PBE.^{15,18}

Tratamiento

El tratamiento de la ascitis leve (detectable por ecografía) o moderada (evidencia clínica de ascitis con distensión abdominal) se basa en lograr un balance negativo de sodio, a través de la restricción moderada en la ingesta (1-2 mEq/kg/día) o el aumento de la excreción renal por acción de diuréticos.^{17,20}

No se recomienda la restricción de sal en forma preventiva en niños que no han desarrollado ascitis.

La espironolactona es el diurético de elección. El comienzo de acción demora aproximadamente 72 horas, por lo que el aumento de dosis debe realizarse cada 3 días de acuerdo con la respuesta clínica. El objetivo es un balance negativo de líquidos evidenciado por una disminución de peso del 0,5 al 1 % (300-500 g/día en pacientes mayores).¹⁷ El 90 % de los pacientes responden al tratamiento con restricción de sodio y espironolactona. El agregado de furosemida puede ser de valor en el grupo que no responde. El control estricto clínico y humoral es fundamental para pesquisar las alteraciones del medio interno, complicaciones renales o encefalopatía, que obligan a modificar el tratamiento instituido.¹⁷ Los diuréticos deben suspenderse con natremias < 125 mEq/L, fallo renal o encefalopatía. La furosemida se deberá discontinuar con hipokalemia < 3 mEq/L, y la espironolactona, con hiperkalemia > 6 mEq/L.^{15,17}

Cuando existe hiponatremia hipervolémica (Na < 125 mEq/L) debe indicarse restricción de líquidos (calculadas con las pérdidas insensibles más la mitad de la diuresis).¹⁷ La hiponatremia sintomática debe corregirse en forma lenta con ClNa.¹⁷ En la ascitis grave (a tensión o con dificultad respiratoria) o refractaria, el tratamiento de elección es la paracentesis evacuadora total (PET). Pueden evacuarse hasta 100-150 ml/kg de líquido ascítico en un período de 2 a 4 horas de manera segura.²¹ La infusión de albúmina al 20 % en dosis de 1 g/kg al finalizar la paracentesis evita la hipovolemia y la disfunción circulatoria.^{17,21}

En pacientes con coagulopatía grave (TP < 40 %) o trombocitopenia con valores < 40 000 plaquetas/mm³, puede infundirse plasma o plaquetas antes de realizar el procedimiento.^{15,17} En función de la respuesta al tratamiento, la ascitis puede ser: 1) refractaria: cuando no se resuelve luego de 7 días de tratamiento adecuado o recidiva dentro del mes; 2) resistente: la pérdida de peso es < 0,8 kg (en adultos) y la diuresis es menor a la ingesta líquida; 3) intratable,

existe contraindicación de diuréticos por efectos adversos: encefalopatía, hiponatremia, insuficiencia renal, hipokalemia o hiperkalemia.¹⁷ En estos casos, debe considerarse el TH como tratamiento definitivo.

Peritonitis bacteriana espontánea

La PBE debe sospecharse en todo paciente cirrótico con ascitis que presente fiebre, dolor abdominal, leucocitosis o deterioro clínico. Se presenta en el 10-30 % de los casos^{18,22}

El recuento de neutrófilos ≥ 250 células/mm³ es altamente sugestivo de PBE. La tinción con Gram es poco útil debido a que la concentración de microorganismos suele ser baja. El cultivo permite la identificación del agente causal, cuyo rescate aumenta del 40-60 % al 90 % al realizar la inoculación inmediata en medios de hemocultivos luego de la paracentesis. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia son *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. El hallazgo de más de un germen orienta al diagnóstico de peritonitis secundaria.^{18,22}

El tratamiento con antibióticos de amplio espectro, habitualmente cefotaxime o ceftriaxona, debe iniciarse de inmediato ante la presencia de leucocitosis en el líquido ascítico, y mantenerlo durante 7-10 días. Se recomienda la infusión concomitante de albúmina con el objetivo de prevenir el daño renal y mejorar la sobrevida.^{18,22}

La administración de profilaxis antibiótica está aceptada en pacientes adultos con hemorragia variceal aguda, cirrosis avanzada con niveles bajos de albúmina en el líquido ascítico o antecedentes de PBE.¹⁸

Bacterioascitis

Se trata de cuadros con cultivo positivo, pero con recuento de neutrófilos normal (< 250 cel/mm³). En ocasiones, es secundaria a la colonización de la ascitis por infecciones extraperitoneales. Los pacientes pueden encontrarse asintomáticos y mejorar de manera espontánea, o presentar dolor abdominal o fiebre y evolucionar a una PBE, con requerimiento de tratamiento antibiótico.¹⁸

Recomendaciones

- La presencia de circulación colateral en la ecografía, valores alterados en la elastografía y recuento de plaquetas bajo permiten estimar la presencia de várices y la necesidad de vigilancia endoscópica.

- La profilaxis primaria puede recomendarse para pacientes con atresia biliar con várices grandes o en adolescentes con várices medianas o grandes.
- La compensación hemodinámica, los fármacos vasoactivos y la ligadura constituyen el tratamiento de elección en hemorragia digestiva aguda, seguido de profilaxis secundaria.
- No existe suficiente evidencia científica que avale el uso de BBNS en pediatría.
- Se recomienda la paracentesis diagnóstica ante la presencia de ascitis, y su tratamiento con restricción de sodio, espironolactona, furosemida, en forma escalonada según la gravedad del cuadro.
- En la ascitis grave o refractaria, el tratamiento de elección es la paracentesis evacuadora, y es imprescindible la infusión de albúmina.
- La PBE debe diagnosticarse y tratarse con antibióticos de amplio espectro durante 7 a 10 días.

REFERENCIAS

1. Dardanelli E, Orozco ME, Lostra J, Laprida C, et al. Bidimensional shear-wave elastography for assessing liver fibrosis in children: a proposal of reference values that correlate with the histopathological Knodell-Ishak score. *Pediatr Radiol.* 2020; 50(6):817-26.
2. Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, et al. Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno V Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant.* 2012; 16(5):426-37.
3. de Franchis R, Faculty B VI. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63(3):743-52.
4. Shneider BL, de Ville de Goyet J, Leung DH, Srivastava A, et al. Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding in Children and the Role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology.* 2016; 63(4):1368-80.
5. Eroglu Y, Emerick KM, Whittington PF, Alonso EM. Octreotide therapy for control of acute gastrointestinal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38(1):41-7.
6. Rivet C, Robles-Medrande C, Dumortier J, Le Gall C, et al. Endoscopic treatment of gastroesophageal varices in young infants with cyanoacrylate glue: a pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69(6):1034-8.
7. Fuster S, Costaguta A, Tabacco O. Treatment of bleeding gastric varices with tissue adhesive (Histoacryl) in children. *Endoscopy.* 1998; 30(3):S39-40.
8. Kumamoto M, Toyonaga A, Inoue H, Miyakoda K, et al. Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric fundal varices: hepatic deterioration links to portosystemic shunt syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25(6):1129-35.
9. Hisamatsu C, Kawasaki R, Yasufuku M, Maeda K. Efficacy and safety of balloon occluded retrograde transvenous obliteration for gastric fundal varices in children. *Pediatr*

- Surg Int.* 2008; 24(10):1141-4.
10. Di Giorgio A, Agazzi R, Alberti D, Colledan M, D'Antiga L. Feasibility and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(5):594-600.
 11. de Ville de Goyet J, D'Ambrosio G, Grimaldi C. Surgical management of portal hypertension in children. *Semin Pediatr Surg.* 2012; 21(3):219-32.
 12. Chapin C, Bass LM. Cirrhosis and Portal Hypertension in the Pediatric Population. *Clin Liver Dis.* 2018; 22(4):735-52.
 13. Karstensen JG, Ebigbo A, Bhat P, Dinis-Ribeiro M, et al. Endoscopic treatment of variceal upper gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline. *Endosc Int Open.* 2020; 8(7):E990-7.
 14. Duché M, Ducot B, Tournay E, Baujard C, et al. Prognostic value of endoscopy in children with biliary atresia at risk for early development of varices and bleeding. *Gastroenterology.* 2010; 139(6):1952-60.
 15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018; 69(2):406-60.
 16. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology.* 1988; 8(5):1151-7.
 17. Bes DF, Fernández MC, Malla I, Repetto HA, et al. Manejo de la ascitis secundaria a cirrosis en el paciente pediátrico. Revisión y recomendaciones. Parte 1. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(4):385-90.
 18. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010; 53(3):397-417.
 19. Shepherd R. Complications and management of chronic liver disease. En: Kelly D (ed). *Diseases of the liver and biliary system in children.* 3rd ed. Birmingham: Wiley-Blackwell; 2008. Págs.351-78.
 20. Bavdekar A, Thakur N. Ascites in Children. *Indian J Pediatr.* 2016; 83(11):1334-40.
 21. Kramer RE, Sokol RJ, Yerushalmi B, Liu E, et al. Large-volume paracentesis in the management of ascites in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 33(3):245-9.
 22. Bes DF, Fernández MC, Malla I, Repetto HA, et al. Manejo de la ascitis secundaria a cirrosis en el paciente pediátrico. Revisión y recomendaciones. Parte 2. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(5):505-11.

ASPECTO GASTROENTEROLÓGICO

INTRODUCCIÓN

El gastroenterólogo pediatra tiene un papel definido en el equipo multidisciplinario encargado de la atención de pacientes con EHC, y contribuirá en los resultados y en la calidad de vida de ellos.

En muchos casos, la formación integral en gastroenterología le permite al hepatólogo pediatra realizar un diagnóstico adecuado de las complicaciones de la EHC y sospechar y/o diagnosticar enfermedades gastrointestinales asociadas. Aun así, se requiere de la intervención del endoscopista pediátrico con experiencia en el manejo de estos pacientes.

La enfermedad celíaca (EC) asociada a hepatopatía autoinmune, la enfermedad inflamatoria intestinal asociada a colangitis esclerosante y la pancreatitis autoinmune son patologías donde la participación del gastroenterólogo es imprescindible para su correcto diagnóstico y manejo terapéutico.

Enfermedad celíaca

La EC se define como una enteropatía crónica del intestino delgado mediada por mecanismos inmunitarios, precipitada por la exposición al gluten y prolaminas de la dieta, en individuos con predisposición genética.

Aunque la enfermedad se define por la lesión del intestino delgado y presenta manifestaciones clínicas de malabsorción, en la actualidad se la reconoce como una enfermedad autoinmune multisistémica que puede afectar otros órganos en aproximadamente el 20-30 % de los pacientes.

Diversas enfermedades hepáticas pueden asociarse a la EC. El espectro del compromiso hepático es muy amplio e incluye, entre otras, enfermedad hepática criptogénica, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, esteatohepatitis y fallo hepático agudo.¹

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con EC tienen una probabilidad incrementada de presentar enfermedad hepática, tanto previa como posterior al diagnóstico de celiaquía.

Dos formas clínicas de daño hepático parecen estar estrictamente relacionados con la EC y podrían distinguirse en términos de su respuesta a la dieta libre de gluten (DLG): la hipertransaminasemia o hepatitis celíaca,

potencialmente reversible con la DLG, y la hepatitis autoinmune (HAI), que no suele tener respuesta a la DLG.^{1,2}

Sin embargo, hasta la fecha es difícil establecer si estas dos formas de lesión hepática son entidades definidas, con diferente patogenia, o si son la expresión de un mismo trastorno en el que factores genéticos y la duración de la exposición al gluten pueden determinar la gravedad y el patrón de la lesión hepática.

Hipertransaminasemia

Se reporta aproximadamente en el 11-40 % de los adultos y en el 50 % de los niños al momento del diagnóstico de la EC. El aumento de los niveles de transaminasas suele ser leve (menos de 5 veces del límite superior normal), la mayor parte de las veces a expensas de la alanina aminotransferasa (ALT), con bilirrubina, gammaglutamil transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FAL) normales. Estas alteraciones se normalizan con la DLG entre los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento. La hipertransaminasemia también puede ser la única manifestación de una EC asintomática, por lo que se sugiere que las alteraciones en el hepatograma podrían ser un signo temprano de EC.¹

En pacientes celíacos no tratados, se han descrito formas graves de EH, con recuperación de la función hepática tras la DLG.

No se conocen los mecanismos patogénicos de la afectación hepática en la EC. La normalización de los valores de las enzimas hepáticas con la DLG sugiere una relación causal. La EC cursa con aumento de la permeabilidad intestinal, hecho que también se demostró en pacientes con hipertransaminasemia. Este aumento de la permeabilidad intestinal podría aumentar el pasaje de toxinas, antígenos, citocinas y/o autoanticuerpos a la circulación portal, que tendrían algún papel en la lesión hepática. Por otra parte, los anticuerpos contra la transglutaminasa tisular, que se encuentran en el hígado y otros tejidos extraintestinales, conllevan la posibilidad del papel de una respuesta inmunitaria humoral en la patogenia del daño hepático.^{1,2}

Hepatitis autoinmune

La prevalencia de HAI en pacientes con EC es del 3 a 6 %, lo que sugiere que estos niños presentan un riesgo 6 veces mayor en desarrollar una HAI, en

comparación con la población general. Por otro lado, estudios multicéntricos muestran una incidencia de hasta un 16 % de EC en niños con HAI.²

Para explicar esta asociación, es importante observar que la EC y la HAI comparten determinada combinación de genes que codifican los antígenos leucocitarios humanos (HLA, *por su sigla en inglés*) de clase II. En la población occidental, se identificaron dos haplotipos asociados con una mayor susceptibilidad a las HAI: el complejo HLA A1 B8 DR3 y el haplotipo HLA DR4. El HLA-DR3, y en particular la expresión de moléculas DQ2 y DQ8, también se asocian con una mayor susceptibilidad a desarrollar EC.

El papel del gluten como desencadenante de la HAI es incierto. Si bien la DLG no modifica la historia natural de la enfermedad hepática, se ha observado una respuesta favorable en la evolución de la HAI, y es necesario enfatizar su cumplimiento para mejorar los síntomas de la EC y evitar las complicaciones a largo plazo.

Los anticuerpos antitransglutaminasa, antiendomiso, y péptidos desaminados de gliadina, de tipo IgA o IgG en caso de deficiencia de IgA, deben utilizarse como tamizaje. En caso de obtener resultado positivo, está indicada la endoscopia con toma de muestra de intestino delgado para realizar biopsia.

Recomendaciones

- En pacientes con hipertransaminasemia o hepatitis criptogénica, incluir los anticuerpos para enfermedad celíaca y dosaje de IgA en el estudio diagnóstico.
- En pacientes con HAI conocida, determinar presencia y niveles de anticuerpos para enfermedad celíaca e IgA una vez por año o ante la presencia de síntomas sugestivos.
- Con resultados positivos, considerar el momento oportuno para realizar videoesofagogastroduodenoscopia con toma de varias muestras para biopsia de duodeno, incluido el bulbo duodenal.

Enfermedad inflamatoria intestinal y colangitis esclerosante primaria

Se estima que 60-90 % de los pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) presentan enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en su mayoría colitis ulcerosa (CU); en los últimos años, se observa relación con la enfermedad de Crohn, fundamentalmente de afectación colónica. Por otra parte, entre el 2,5 % y el 7 % de los pacientes

con EII presentan CEP.³

Si bien se desconoce la patogenia de la CEP, se postula la hipótesis del origen autoinmune, que se basa en la observación de alteraciones de la inmunidad humoral con presencia de hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y, especialmente, los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos. También se ha descrito un infiltrado inflamatorio por linfocitos T con aumento de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa y cambios en los colangiocitos, que expresan citocinas proinflamatorias, profibrogénicas y moléculas de adherencia, así como la expresión aberrante de HLA de clase II.

En la CEP se presenta una mayor frecuencia de HLA-B8, DR3, y DRw52a, como ocurre en otras enfermedades autoinmunes. Aunque se han detectado más de 100 genes que sugieren susceptibilidad para la EII, en CEP se han descrito solo 20 y no siempre están correlacionados.⁴

Se ha especulado que la inflamación crónica del colon podría favorecer el paso de bacterias intestinales o de moléculas colónicas directamente al sistema portal y, en consecuencia, se produciría una inflamación crónica de las vías biliares que daría lugar a la enfermedad colestásica.³

El correcto diagnóstico y la clasificación de las EII se basan en los criterios diagnósticos de Porto, que incluyen la realización de endoscopia digestiva alta e ileocolonoscopia con toma de varias muestras para biopsia en todos los sectores y estudios complementarios como la enterorresonancia y cápsula endoscópica ante la fuerte sospecha de enfermedad de Crohn o en aquellas presentaciones atípicas de CU. Las manifestaciones clínicas clásicas de la CU son las deposiciones con moco y sangre y el dolor abdominal. En la enfermedad de Crohn, el síntoma cardinal es el dolor abdominal, asociado a diarrea crónica con o sin sangre y deterioro pondoestatural. En ocasiones, los pacientes se presentan con síntomas leves e inespecíficos, como síndrome febril prolongado, aftas recurrentes, anemia, o con un síndrome de fosa ilíaca derecha o patología perianal.⁵

En pacientes con CEP se debe realizar una anamnesis exhaustiva, para detectar la EII asociada, aun en pacientes oligosintomáticos. En la actualidad, hay marcadores biológicos útiles disponibles, como la calprotectina fecal, para el tamizaje y la indicación oportuna de estudios endoscópicos.⁵

Muchas características clínicas y endoscópicas

de la EII en la CEP difieren de las que se presentan en pacientes sin compromiso hepatobiliar. La enfermedad intestinal asociada a la CEP suele tener un curso más quiescente y con una evolución independiente de la afectación hepática. Se ha observado en estudios controlados, que los pacientes con CEP presentan pancolitis, preservación rectal e ileítis por reflujo con mayor frecuencia que el grupo de pacientes con EII sin CEP. Asimismo, los pacientes con enfermedad de Crohn presentan un compromiso colónico extenso, lo que puede dificultar el diagnóstico. Esto ha sugerido que la EII asociada a CEP puede representar una entidad diferente de la EII clásica.^{3,6,7}

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de EII precede al de la CEP incluso por varios años, a veces se diagnostican de manera concomitante y, en ocasiones, *de novo*, luego del TH. La evolución de la CEP es independiente de la actividad de la EII, incluso puede presentarse en pacientes colectomizados.⁶

La EII asociada a CEP representa un mayor riesgo de cáncer colorrectal y a edades más tempranas. Este incremento lleva a realizar colonoscopias de vigilancia cada uno o dos años desde el diagnóstico de CEP. Aunque la mayor incidencia de cáncer colorrectal se presenta entre los 17 y 20 años posteriores al diagnóstico en adultos, se lo ha descrito a los 4 años del diagnóstico de la EII. La neoplasia colorrectal asociada con CEP parece tener una predilección por el colon proximal.

Los pacientes colectomizados tienen mayor riesgo de inflamación de la anastomosis íleoanal en J (*pouchitis*) y displasia, por lo que se recomienda también un control endoscópico periódico.^{8,9}

Recomendaciones

- Alto índice de sospecha de EII mediante una anamnesis dirigida.
- La determinación de calprotectina en materia fecal, como indicador sensible de inflamación intestinal, es útil como tamizaje en pacientes al momento del diagnóstico de CEP, aun cuando no presenten antecedentes o síntomas previos de EII.
- Realizar endoscopia alta (valoración de várices esofágicas y toma de biopsias) e ileocolonoscopia completa con tomas de varias muestras para biopsia aun en zonas donde la mucosa parece normal, en pacientes con un nuevo diagnóstico de CEP.
- En pacientes con CEP y EII: realizar colonoscopia de vigilancia con biopsias a intervalos de 1 a 2 años, para la detección de neoplasia colorrectal.
- Los pacientes con CEP y EII deben tratarse de acuerdo con las pautas para la EII.

Pancreatitis autoinmune

Aunque más frecuente en población adulta, la pancreatitis autoinmune (PAI) es una entidad clínica caracterizada por la estenosis de los conductos pancreáticos, el agrandamiento pancreático focal o difuso, y niveles elevados de IgG4 en suero. Presenta infiltrado linfoplasmocitario en la biopsia y respuesta al tratamiento con corticoides. Constituye el 4-6 % de las pancreatitis crónicas.¹⁰

Debe sospecharse en pacientes con CEP y manifestaciones clínicas que sugieren una pancreatitis crónica. Debe considerarse su diagnóstico ante la presencia de dolor abdominal intermitente, aumento de amilasa y lipasa, ictericia obstructiva y aumento de tamaño pancreático, una vez descartada la pancreatitis tóxica por tiopurinas.

Existen dos tipos:

- La PAI de tipo I es una manifestación de un proceso sistémico autoinmune, asociado a IgG4, con altas concentraciones de esta inmunoglobulina y afectación fibroinflamatoria de otros órganos, tales como las vías biliares, vesícula biliar, hígado, glándulas salivales y lagrimales, retroperitoneo, mesenterio, riñones, vejiga, tiroides, mama, pulmones, sistema nervioso, próstata y ganglios linfáticos.
- La PAI de tipo II es una enfermedad orgánica limitada al páncreas que no se asocia a una concentración elevada de IgG4.

Con el paso del tiempo, en el páncreas se producen los mismos cambios que en la pancreatitis crónica avanzada: atrofia del parénquima, calcificaciones, dilatación de los conductos pancreáticos, insuficiencia pancreática exocrina y, además, diabetes.

No hay pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico de PAI. Puede haber aumento de enzimas de colestasis, hiperamilasemia y la presencia de algunos autoanticuerpos, pero no se ha establecido su significado. El aumento de IgG4 por encima del doble de su valor normal constituye la prueba más sensible.

En los estudios de diagnóstico por imágenes, las lesiones pancreáticas pueden tener un carácter

difuso o focal. En la ecografía, tomografía computada (TC) o resonancia magnética nuclear (RMN), la forma difusa se caracteriza por un aumento de tamaño y pérdida de la arquitectura de la glándula (páncreas “en salchicha”), en algunos casos con un halo periférico de baja atenuación, similar a una cápsula, típico de la PAI, con refuerzo tardío en la prueba dinámica, sin pseudoquistes y, en ocasiones, calcificaciones. La forma focal es muy difícil de diferenciar del cáncer pancreático. Pueden observarse estenosis del conducto de Wirsung y pequeñas dilataciones.^{3,10}

En la ecoendoscopia se observa un aumento de tamaño del páncreas, disminución (focal o difusa) de la ecogenicidad y focos hiperecogénicos, que pueden corresponder a conductos comprimidos.

El papel de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en el diagnóstico resulta limitado debido a que se trata de un método invasivo, por lo que se reserva su uso para fines terapéuticos.

El tratamiento consiste en corticoterapia, que produce una rápida respuesta al tratamiento en el 90 % de los enfermos. La ausencia de una mejoría clínica rápida (en general, luego de 1-2 semanas) sugiere otra enfermedad. A las 2 semanas, se recomienda realizar el control de la respuesta al tratamiento con estudios por imágenes.

En caso de recidiva, también se sugiere corticoterapia o fármacos inmunomoduladores. Si se vuelve a presentar ictericia, a menudo es necesario un tratamiento intervencionista de la vía biliar.

Recomendaciones

- Control ecográfico, determinar niveles de amilasa y de lipasa cada 6 meses.
- Dosaje de IgG4 y colangiopancreatografía si hay sospecha diagnóstica.

REFERENCIAS

1. Van Gerven N, Bakker S, de Boer Y, Witte B, et al. Seroprevalence of celiac disease in patients with autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26(10):1104-7.
2. Nastasio S, Sciveres M, Riva S, Filippeschi I, et al. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56(6):671-4.
3. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney D, et al. Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology.* 2010; 51(2):660-78.
4. Karlsen T, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis-a comprehensive review. *J Hepatol.* 2017; 67(6):1298-323.
5. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017; 11(6):649-70.
6. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, et al. Diagnosis and Management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(2):345-60.
7. Bjarnason I, Hayee B, Pavlidis P, Kvasnovsky C, et al. Contrasting pattern of chronic inflammatory bowel disease in primary and autoimmune sclerosing cholangitis. *E Bio Medicine.* 2015; 2(10):1523-7.
8. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis.* 2017; 11(7):769-84.
9. Joosse M, Aardoom A, Kemos P, Turner D, et al. Malignancy and mortality in paediatric-onset inflammatory bowel disease: a 3-year prospective, multinational study from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48(5):523-37.
10. Kamisawa T, Chari S, Lerch M, Kim M, et al. Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Gut.* 2013; 62(9):1373-80.

ASPECTO NUTRICIONAL

INTRODUCCIÓN

La EHC en la edad pediátrica suele asociarse con malnutrición calórico-proteica, alteraciones del crecimiento, deficiencias vitamínicas y enfermedad ósea, además de influir en la supervivencia en el corto y el largo plazo, incluso después del TH. En efecto, la malnutrición grave, con pérdida de grasas y debilidad muscular, afecta al 60 % de los niños más pequeños. Por lo tanto, en la práctica clínica, la evaluación nutricional es una parte fundamental en el manejo de estos niños.¹

El hígado es crucial en muchos de los procesos metabólicos, como la regulación proteica, de grasas y de los hidratos de carbono; el depósito y la activación vitamínica; y la detoxificación y excreción de residuos.²

En los niños con EHC, la interrupción de estos procesos causa alteraciones en la digestión, la absorción, el uso de nutrientes y, en última instancia, malnutrición.³

Los niños diagnosticados con EHC a una edad temprana son más propensos que otros a desarrollar malnutrición, sobre todo aquellos con enfermedad colestática.

Los niños son particularmente susceptibles a la malnutrición, debido al alto requerimiento energético necesario para crecer.⁴

A nivel mundial, aproximadamente el 25 % de los niños con diagnóstico de EHC están malnutridos, con una incidencia mayor en los países en desarrollo.⁵

Varios estudios demostraron que la malnutrición de los niños con EHC que, eventualmente pueden necesitar un TH, se asocia a un mal pronóstico, con aumento de la morbilidad y la mortalidad.⁶

La prevalencia de malnutrición asociada a EHC varía según la gravedad del daño hepático y la progresión de la enfermedad.⁴

Mecanismos de malnutrición en niños con EHC

Disminución de la ingesta de energía

Los niños con EHC a menudo no pueden consumir las calorías adecuadas para sus necesidades energéticas. Los factores que contribuyen son la anorexia, cambios en la percepción del gusto, saciedad precoz, náuseas y vómitos. La anorexia se atribuye a los cambios en el metabolismo de los aminoácidos, lo que da como resultado un aumento de los niveles

de triptófano y el consiguiente aumento de la actividad serotoninérgica cerebral. Se asocia también con el aumento de los niveles circulantes del factor de necrosis tumoral y de la leptina. La deficiencia de cinc o de magnesio contribuye a los cambios en la percepción del gusto, lo que puede verse agravado por la suplementación con fórmulas de mala palatabilidad que desalientan la ingesta, en especial en niños más grandes. Además, los pacientes pediátricos con EHC tienen una disminución en el volumen gástrico y molestias por ascitis y organomegalia que producen saciedad precoz.⁷

Aumento de las necesidades de energía

El hipermetabolismo se encuentra hasta en un tercio de los pacientes con cirrosis estable, con requerimientos de energía documentados en algunos estudios que llegan al 140 % de las necesidades previstas. Por otra parte, esto se ve agravado por las secuelas de EHC, incluidos los episodios de sepsis, de PBE o colangitis, así como el sangrado variceal.

Disfunción endocrina

En los casos de insuficiencia hepática se observa una alteración de la hormona de crecimiento (HC), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I, *por su sigla en inglés*) y su principal proteína de unión circulante, la proteína 3 de unión al factor de crecimiento (IGF-BP3, *por su sigla en inglés*), que se sintetizan en el hígado.

Malabsorción y alteraciones del metabolismo del sustrato

La malabsorción, sobre todo en niños con colestasis crónica, es un factor importante en el desarrollo de la malnutrición. Los pacientes pueden desarrollar HP, que produce una enteropatía con congestión vascular, lo que contribuye a la malabsorción de nutrientes.⁷

Diagnóstico nutricional en la EHC

La evaluación nutricional debe realizarse en cada visita. Un enfoque que abarca una historia completa y examen físico, incluida la antropometría, seguida de pruebas de laboratorio e investigaciones especializadas, según sea necesario, se ve favorecido por la participación de un equipo multidisciplinario:

Historia clínica: debe ser completa e incluir

un historial detallado de la alimentación, que permita determinar la ingesta calórica e identificar riesgos potenciales para la deficiencia de micronutrientes. Otras preguntas incluyen la frecuencia y el volumen aproximado de los vómitos, las deposiciones y la esteatorrea.

Evaluación del estado nutricional: las mediciones estándares del peso corporal pueden ser inexactas en niños con EHC, ya que pueden confundirse con sobrecarga de líquido, ascitis y organomegalia. Por lo tanto, se deben usar otras medidas, como pliegues cutáneos de tríceps y subescapular, circunferencia media del brazo y mediciones del músculo del brazo (área del músculo del brazo).⁷

Tratamiento nutricional

El manejo de los niños con EHC continúa siendo un desafío y las múltiples complicaciones resultan en un mal estado nutricional y detención del crecimiento. Alrededor del 20-30 % de los niños malnutridos pueden fallecer durante el tratamiento.⁸

Suplementación de macronutrientes y micronutrientes específicos

Debido al aumento de las necesidades energéticas de los niños con EHC, la ingesta de energía debería aumentarse al 140-200 % de los requerimientos promedio estimados. En lactantes, esto se puede lograr mediante la concentración de fórmulas que contienen triglicéridos de cadena media (TCM) para aumentar el número de calorías. Los niños mayores pueden recibir suplementos con bebidas altas con alto contenido calórico y densidad nutricional. Si una cantidad suficiente no puede consumirse por vía oral, es posible que se necesite una alimentación por vía enteral.³

Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono complejos como la maltodextrina y los polímeros de glucosa pueden ser particularmente útiles, ya que su uso restringe la osmolaridad de los alimentos, al tiempo que mantienen una densidad de alta energía superior a 1 kcal/ml. En los lactantes, los polímeros de glucosa se pueden agregar a la alimentación; en los niños mayores, se pueden administrar en suplementos, o mezclarse con líquidos y alimentos.

Proteínas

La restricción de proteínas rara vez se necesita en niños o adultos con EHC. Estos

niños requieren 2-3 g/kg/día de proteínas, pero pueden tolerar hasta 4 g/kg/día sin desarrollar encefalopatía. En ocasiones, es necesaria una restricción proteica transitoria importante (< 2 g/kg/día) en el contexto de la encefalopatía aguda, pero no debe continuar en el largo plazo, ya que esto puede llevar al consumo endógeno de proteína muscular.

Grasas

Los triglicéridos de cadena media (TCM) no requieren la solubilización micelar para ser transportados al enterocito, y se transfieren directamente al heterociclo y a la circulación portal sin reesterificación. El 95 % de los TCM se absorben incluso en niños con colestasis grave, por lo que son fundamentales.

Se debe tener cuidado de no eliminar los triglicéridos de cadena larga (TCL) de la dieta, ya que proporcionan ácidos grasos esenciales. Por lo tanto, es necesario aumentar la ingesta de grasas totales, tanto de TCL como de TCM. La ingesta mínima de ácido linoleico recomendada para lactantes es del 1-2 % de la ingesta total de energía, con una relación de ácido linoleico a linoléico de 5:15.^{3,7,9,10}

Vitaminas liposolubles

La deficiencia de las vitaminas liposolubles es uno de los mayores problemas en el manejo de los niños con EHC, que se manifiestan antes y después del TH, y pueden afectar también a los pacientes no colestásicos.¹¹

Se deben controlar los niveles séricos de vitaminas y el tiempo de protrombina para permitir el ajuste adecuado de las dosis administradas.

- **Vitamina A:** el nivel sérico de retinol es el instrumento más conveniente y práctico para medir el estado de la vitamina A. Se puede necesitar suplementación con 5000 a 25 000 UI/día en preparaciones de vitamina A soluble en agua.
- **Vitamina E:** el nivel sérico de tocoferol se suele usar para medir el estado de la vitamina E, aunque la relación α -tocoferol/lípidos totales es más específica. Se administra una dosis de 25-50 UI/kg/día de vitamina E (α -tocoferol, acetato de α -tocoferol, succinato de α -tocoferol o nicotinato de α -tocoferol) o una de 15-25 UI/kg/día de la preparación líquida del éster hidrosoluble de vitamina E por la mañana con el desayuno, cuando el flujo biliar es máximo. El d- α -tocoferol polietilenglicol 1000

succinato es la forma de la vitamina E que mejor se absorbe en pacientes colestásicos, ya que puede formar micelas sin la necesidad de sales biliares.

- Vitamina D: el ergocalciferol (vitamina D2) puede administrarse a diario en una dosis de 3-10 veces la dosis diaria recomendada. Según el nivel de vitamina D, se puede administrar colecalciferol (vitamina D3) en una dosis entre 50 y 100 U/kg/día. Si los pacientes no normalizan los niveles séricos o tienen cambios óseos significativos, se puede administrar 1-25-dihidroxi vitamina D a una dosis de 0,05-0,20 mg/kg/día. Optimizar los niveles de vitamina D de un paciente antes del TH es importante, porque después del trasplante se puede agravar una enfermedad ósea preexistente.
- Vitamina K: la deficiencia de esta vitamina debe prevenirse con la administración de 1-5 mg/kg/día por vía oral. La suplementación parenteral puede ser necesaria debido a la malabsorción de vitamina K oral; se administra en dosis de 5 mg por vía subcutánea o intramuscular (IM) cada 10 días.^{3,7,9,10}

Alimentación parenteral total

La indicación de nutrición parenteral en estos pacientes es excepcional. Puede ser prescrita para la mejoría del estado nutricional en la etapa pretrasplante.

Trasplante hepático

Sabemos que la deficiencia de energía, proteínas o de algún micronutriente condiciona una serie de procesos de adaptación metabólica, pero, en el caso de la EHC, la adaptación puede fracasar, según la patología de base y la edad del paciente.

La malnutrición es un factor de riesgo significativo, tanto para la morbilidad como la mortalidad relacionada con el TH; por lo tanto, el soporte nutricional es muy importante en niños con EHC previa.²

La valoración del estado nutricional y la programación del soporte nutricional en los pacientes en los que se propone realizar un TH son parte de la evaluación y la preparación para esta cirugía de larga duración. La discrepancia entre aportes y requerimientos condiciona el crecimiento y las características de la composición corporal. La mayoría de los pacientes candidatos a TH presentan malnutrición de diversa magnitud.

Debido a ello, necesitan tratamiento nutricional para mejorar los resultados del trasplante. En varios estudios se ha demostrado que los pacientes con mayor grado de malnutrición presentan morbilidad y mortalidad más elevadas en los períodos previo y posterior al trasplante.^{7,9}

Se debe mantener el soporte nutricional después del trasplante para mejorar la cicatrización, disminuir el riesgo de infección y, en general, para acelerar la recuperación.

No obstante, el soporte preoperatorio es de difícil realización en muchos casos debido a múltiples factores, entre los que se encuentran la situación clínica de los pacientes, los requerimientos diagnósticos, las pautas de tratamiento y la atención extrahospitalaria de los candidatos con cuadro clínico estable.

En la fase posoperatoria, los pacientes deben recibir el mismo soporte nutricional que otros pacientes sometidos a una cirugía mayor. En esta etapa, la respuesta metabólica al estrés puede estar condicionada por la eficacia de la función del injerto hepático o por la presencia de complicaciones. La nutrición enteral temprana es el método más adecuado en la mayoría de los casos; se recomienda, de ser necesario, la colocación intraoperatoria de una vía de acceso transpilórico al tracto digestivo, habitualmente una sonda nasoyeyunal. La nutrición enteral debe mantenerse hasta que los requerimientos nutricionales sean cubiertos mediante la ingestión oral.^{7,9}

Después del TH, el aporte deberá ser de al menos el 120 % del requerimiento promedio estimado en el posoperatorio, y se puede lograr con fórmulas de alto contenido energético, sea por vía oral o por sonda nasogástrica.²

Los pacientes precisan seguimiento nutricional para detectar, prevenir y tratar las alteraciones en el mediano y el largo plazo que, como la obesidad, la hiperlipidemia o la osteoporosis, aparecen con frecuencia en estos enfermos.

De acuerdo con lo señalado, el tratamiento nutricional de los pacientes con TH debe dirigirse a cumplir los siguientes objetivos:

1. Realizar una evaluación nutricional preoperatoria y, de acuerdo con ella, una intervención nutricional destinada a mejorar la situación de los pacientes antes de la cirugía.
2. Establecer una pauta de soporte nutricional posoperatorio adaptada a las características de la evolución del paciente y a las particularidades del tratamiento inmunosupresor.

3. Analizar el papel de sustratos específicos sobre la evolución del paciente y la del injerto hepático.
4. Prevenir las complicaciones metabólicas y nutricionales que puedan aparecer de manera tardía.

Recomendaciones

El manejo nutricional se debe realizar en el marco de un equipo multidisciplinario, considerando la etiología y el grado de malnutrición de los niños con EHC antes y después del TH.

- La intervención temprana, que incluye el aumento del aporte energético, es fundamental para prevenir o corregir las deficiencias, mejorar el crecimiento y reducir la morbilidad y la morbimortalidad.
- Debe considerarse la alimentación enteral cuando no pueda lograrse el aporte óptimo por vía oral.
- Determinar los niveles séricos de vitaminas liposolubles para tratar las deficiencias existentes.

REFERENCIAS

1. Nobili V. Nutritional considerations in children with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 20(12):1805-6.
2. Yang C, Perumpail B, Yoo E, Ahmed A, et al. Nutritional Needs and Support for Children with Chronic Liver Disease. *Nutrients.* 2017; 9(10):1127.
3. Widodo A, Soelaeman E, Dwinanda N, Narendraswari P, Purnomo B. Chronic liver disease is a risk factor for malnutrition and growth retardation in children. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017; 26(Suppl 1):S57-60.
4. Nightingale S, Ng VL. Optimizing nutritional management in children with chronic liver disease. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56(5):1161-83.
5. Sokol R, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr.* 1990; 52(2):203-8.
6. DeRusso P, Ye W, Shepherd R, Haber BA, et al. Growth failure and outcome in infants with biliary atresia: A report from the Biliary Atresia Consortium. *Hepatology.* 2007; 46(5):1632-8.
7. Sosa P, Ramonet M. Nutrición en el paciente pediátrico con enfermedad hepática crónica. En: Álvarez F, Ciocca M, Ramonet M (eds). *Hepatología para pediatras.* Buenos Aires: Panamericana; 2019. Págs.318-22.
8. Rocha GA, Rocha EJ, Martins CV. The effects of hospitalization on the nutritional status of children. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82(1):70-4.
9. Lama RA, Moráis A. Nutrición en el niño con trasplante hepático. En: Jara P (ed). *Enfermedad hepática en el niño.* Madrid: Tile Von; 2012. Págs.867-74.
10. Sultan M, Leon C, Biank V. Role of nutrition in Pediatric chronic liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2011; 26(4):401-8.
11. Veraldi S, Pietrobattista A, Liccardo D, Basso MS, et al. Fat soluble vitamins deficiency in pediatric chronic liver disease: the impact of liver transplantation. *Dig Liver Dis.* 2020; 52(3):308-13.

ASPECTO ENDOCRINOLÓGICO

Los avances obtenidos en el diagnóstico y el tratamiento de las EHC, incluidos los excelentes resultados del TH pediátrico, han llevado a enfocar la prevención y tratamiento de las variadas complicaciones observadas durante los períodos previo y posterior al trasplante, dentro de las cuales se consideran aquí las de causa endocrina.

Durante el seguimiento de los pacientes con EHC pueden aparecer las siguientes complicaciones endocrinológicas: baja estatura, retraso puberal, osteodistrofia hepática y otras alteraciones del metabolismo mineral, alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus.¹

Baja estatura y detención del crecimiento Antes del trasplante hepático

La EHC suele causar desnutrición y malabsorción, las cuales son particularmente prevalentes en el niño en crecimiento, en enfermedades colestásicas y en EHC rápidamente progresiva. Aproximadamente el 60 % de los pacientes pediátricos presentan, en la evaluación previa al TH, detención grave del crecimiento, definida por peso y/o talla < 2 desviaciones estándares por debajo de la media o el tercer percentil.

Las causas endocrinas del crecimiento somático deficiente observado en la EHC incluyen:

Alteraciones en el eje de la hormona de crecimiento (HC): el hígado es un importante órgano endocrino que produce, en respuesta a la estimulación con HC, el factor-1 de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1, por su sigla en inglés) y sus proteínas ligadoras 1, 2 y 3 (IGFBP, por su sigla en inglés). La mayor parte del IGF-1 circulante se produce en el hígado y media la acción anabólica de la HC. La producción de niveles normales de IGF-1 depende del funcionamiento hepático normal. En niños con EHC avanzada, los niveles de IGF-1 descienden a valores indetectables, con el consiguiente aumento de los valores de HC. Además, las proteínas 1 y 2 ligadoras están elevadas, mientras que la proteína 3 está disminuida. Esto evidencia una resistencia a la HC con el consecuente fallo de crecimiento.

Hormonas sexuales: también afectan el crecimiento, el cual puede estar asociado al

retraso puberal, hipogonadismo y disminución de la libido que pueden aparecer en pacientes cirróticos adolescentes y adultos.

La optimización del estado nutricional del paciente previo al TH es esencial porque la prolongación de esta situación de detención del crecimiento durante la etapa pretrasplante va a determinar la evolución luego del TH, con aumento de la mortalidad.¹⁻³

Luego del trasplante hepático

El TH suele revertir el fallo de crecimiento asociado a una EHC. Es fundamental la reducción y/o suspensión de los corticoides, luego de lo cual se puede confirmar un crecimiento normal, que se alcanza dentro de los 2-3 años postrasplante. Sin embargo, alrededor del 20 % al 30 % de los niños continúan con un fallo de crecimiento persistente durante este período. Se ha vinculado la persistencia de este problema en pacientes con TH por una enfermedad metabólica o en aquellos que continúan con tratamiento corticoide más allá de los 18 meses luego del procedimiento.

Los niños que reciben TH durante los primeros 2 años de vida han demostrado un mejor crecimiento evolutivo que quienes lo reciben luego de esa edad.^{4,6}

Alteraciones tiroideas

En la EHC se constata una baja producción de la proteína transportadora de la hormona tiroidea (TBG, por su sigla en inglés), lo cual conduce a una disminución del nivel total, con valores normales de tiroxina libre. Sin embargo, en la enfermedad hepática aguda y la EHC pueden observarse niveles disminuidos de T4 y T3 libres que sugieren un hipotiroidismo central inducido por la existencia de desnutrición, desencadenado por niveles bajos de leptina, que es una proteína producida en su mayoría por los adipocitos. Se considera que la disminución de la concentración de hormona tiroidea libre es balanceada por una regulación positiva de los receptores de hormona tiroidea. No hay evidencias que respalden el tratamiento con hormona tiroidea, ya que este patrón puede considerarse una situación de adaptación a la alteración en el metabolismo basal (síndrome de enfermo eutiroideo); sin embargo, algunos expertos lo recomiendan en los casos más graves.

Insuficiencia suprarrenal

El 70 % del cortisol plasmático está unido a la transcortina (CBG, por su sigla en inglés), también conocida como globulina de unión a corticosteroides, y el 20 % está unido a la albúmina. La EHC reduce las concentraciones de ambas proteínas, que lleva a un nivel de cortisol total bajo, pero la concentración de cortisol plasmático libre es normal. Aunque se debate la insuficiencia suprarrenal relativa, hay enfermedades hepáticas asociadas con insuficiencia suprarrenal, tales como poliendocrinopatía autoinmune, panhipopituitarismo del neonato, ciertas enfermedades metabólicas o síndrome de supresión de corticoides postrasplante hepático.

Diabetes mellitus postrasplante hepático

Aproximadamente el 10 % de los pacientes desarrollan diabetes dentro de los 2 años posteriores a un TH. En algunos casos, la patogenia se vincula a insulinoresistencia, tal como ocurre en la asociada al tratamiento con corticosteroides e inhibidores de calcineurinas, como la ciclosporina y el tacrolimus. Por el contrario, en los receptores con fibrosis quística, la insulopenia es frecuente. En esta entidad, la prevalencia de diabetes es del 50 % debido a la afectación pancreática preexistente. Por ello, se recomienda la evaluación anual postrasplante con prueba de tolerancia a la glucosa oral.

Osteodistrofia hepática

Se denomina, de manera genérica, a la osteodistrofia hepática (OH) como la enfermedad metabólica ósea asociada a la EHC. En adultos se manifiesta con osteoporosis, fracturas y osteomalacia (deficiencia de vitamina D del hueso adulto). En el paciente pediátrico, la OH afecta el material óseo existente y las placas de crecimiento, causando no solo una disminución de la masa ósea y fracturas, sino también raquitismo (deficiencia de vitamina D en un hueso en crecimiento), anormalidades de la columna y detención del crecimiento.

Los cambios en la densidad mineral ósea (DMO) en los niños son semejantes a la de los adultos, pero con un potencial de recuperación mayor. El área de la DMO (g/cm^3) en el pretrasplante suele ser menor que el normal. Luego del TH, la DMO permanece baja o disminuye de manera brusca debido a la corticoterapia y las complicaciones agudas del trasplante, antes de recuperarse hasta alcanzar

el nivel normal luego de 1 año post TH en la mayoría de los estudios. En los pacientes con administración prolongada de corticosteroides, se observa mayor catabolismo muscular y una recuperación insuficiente de la DMO. Los niños poseen mayor capacidad de recuperación que los adultos, por lo que la fuerza muscular mejora al normalizar la síntesis de proteínas hepáticas, incluida la producción de IGF-1 y el crecimiento compensatorio luego del TH.

Una de las principales causas de la OH en la EHC es la deficiencia de vitamina D, originada por malabsorción de vitaminas liposolubles debido a la deficiencia de ácidos biliares en la luz intestinal, la desnutrición, la ausencia de exposición a la luz solar y una 25-hidroxilación baja. Cuando el nivel de 25-hidroxi vitamina D (25-HOD) disminuye por debajo los 50 nmol/L, el nivel de hormona paratiroidea aumenta de forma progresiva para mantener el nivel de calcio sérico normal. La parathormona produce resorción ósea y aumento de los niveles de 1-25 dihidroxivitamina D (forma biológicamente activa de la vitamina D3) para maximizar la absorción de calcio intestinal. La deficiencia grave de 25-HOD $< 10 \text{ ng/mL}$ ($< 25 \text{ nmol/L}$) causa raquitismo en niños y osteomalacia en adultos, debido al pobre suministro mineral al hueso, niveles altos de parathormona y pérdida renal de fosfato. La menor producción proteica hepática puede conducir a la disminución de la albúmina y de la proteína de unión a la vitamina D (α_2 -globulina sérica), que son los principales transportadores séricos de los metabolitos de la vitamina D. Esta situación puede conducir a obtener un nivel de vitamina D total falsamente bajo y elevada concentración de 25-HOD libre. Vale la pena destacar que la vitamina K está involucrada en la producción de osteocalcina (hormona peptídica producida por los osteoblastos durante la formación ósea) y la homeostasis de la matriz ósea y el calcio.^{1,6}

Necrosis avascular y escoliosis

La necrosis avascular es una complicación asociada al tratamiento con dosis elevadas de corticoides. Afecta la cadera en el 1,4 % de los pacientes adultos antes del TH y en el 9 % luego del procedimiento. En pacientes pediátricos que reciben trasplante de órganos sólidos, se evidenció en el 3,6 % de los receptores, a los 9,2 años promedio luego del trasplante.

La escoliosis es otra afección observada en el período postrasplante de órganos sólidos en

niños. El crecimiento de la columna ocurre más rápidamente durante la pubertad, reconocida época de vulnerabilidad para la producción de fracturas vertebrales. En un extenso estudio retrospectivo, el 13,5 % de los pacientes tenía diagnóstico de escoliosis en el período postrasplante hepático, algunos de los cuales requirieron tratamiento quirúrgico. En otro estudio de seguimiento de jóvenes adultos que recibieron trasplantes durante la infancia, el 20 % tenía historia de fracturas vertebrales, el 28 % manifestó dolor de espalda durante el reposo y el 38 % padecía de escoliosis de más de 10 grados.^{5,6}

Prevención y tratamiento de las complicaciones endocrinológicas y la osteodistrofia hepática

Período pretrasplante

El preciso manejo médico de las EHC evita la aparición de complicaciones endocrinológicas y óseas graves. El objetivo fundamental es la optimización del aporte nutricional que asegure el suministro de energía, minerales, oligoelementos, las vitaminas liposolubles, además de la indicación correcta del TH. Estos pacientes son resistentes a la HC, razón por la cual su utilización terapéutica no está indicada. En estos casos, el TH va a mejorar el crecimiento, ya que incluso las acciones destinadas a una suplementación nutricional óptima pueden resultar infructuosas.

Es necesario diagnosticar la existencia de retraso puberal, para derivar al paciente al endocrinólogo.

Los niveles de 25-HOD deben mantenerse por encima de los 20 ng/mL (50 nm/L), y la paratohormona, por debajo de los 5,8 pmol/L (70 pg/ml). La dosis oral de vitamina D indicada es de 3 a 10 veces la dosis diaria recomendada; en el caso de que la elevada dosis oral sea inefectiva, especialmente en niños con colestasis crónica, puede ser necesario administrar de 60 000 a 150 000 U por vía intramuscular. El alfacalcidol o el calcitriol no reemplazan las reservas de vitamina D. Su indicación se limita a incrementar la absorción intestinal de calcio para tratar el hiperparatiroidismo secundario, la hipocalcemia y el fallo renal asociado. Es necesario controlar la relación calcio/creatinina urinaria matinal, en ayunas, para evitar el sobretratamiento. Debe alentarse la movilidad.^{1,6}

Período postrasplante

El crecimiento mejora luego del TH al reducir las dosis de corticoides y al estimular la movilidad. Es muy importante evaluar

el crecimiento y el desarrollo puberal en el seguimiento del paciente con trasplante, porque aproximadamente el 20 % no muestra su recuperación dentro de los 2 a 3 años posteriores al procedimiento. En los grupos de riesgo, se recomienda realizar prueba de tolerancia a la glucosa oral y la prueba de adrenocorticotrofina (ACTH, por su sigla en inglés) al suspender los corticoides.

Luego del TH, los pacientes tienen riesgo aumentado de presentar fracturas vertebrales y no vertebrales. Las fracturas vertebrales (frecuentemente torácicas) suelen ser asintomáticas y están relacionadas a una disminución de la DMO de columna y luego de una corticoterapia prolongada. Además, pueden causar dolor crónico y, más tarde, escoliosis. Por ello, en este período se debe controlar la columna vertebral en el crecimiento de niños y adolescentes, buscando la existencia de sensibilidad, escoliosis y fracturas. La radiología de columna de perfil puede mostrar una disminución de la altura e incluso acuñaamiento de los cuerpos vertebrales. Debido al riesgo aumentado de fractura vertebral, se considera justificado realizar densitometrías óseas (DXA, por su sigla en inglés) en niños mayores de 5 años, en el momento del TH, a los 12 y 24 meses posteriores. Ante el diagnóstico de osteoporosis, podría estar justificada la administración de bifosfonatos. En estos casos, los pacientes tienen que ser supervisados por un endocrinólogo.^{6,7}

Recomendaciones

- Optimizar el aporte nutricional y de vitamina D y reconocer la OH.
- Controlar el perfil tiroideo y el eje suprarrenal de manera periódica.
- Considerar la indicación oportuna del TH.
- Realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa anual en pacientes que recibieron un TH.
- Examinar de manera sistemática la columna vertebral en busca de sensibilidad, escoliosis y fracturas.
- Realizar DXA en niños mayores de 5 años y repetir anualmente hasta los 2 años posteriores al TH.

REFERENCIAS

1. Högler W, Baumann U, Kelly D. Endocrine and bone metabolic complications in chronic liver disease and after liver transplantation in children. *JPediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(3):313-21.
2. Singh H, Coffey MJ, Ooi CY. Cystic fibrosis-related liver

- disease is associated with increased disease burden and endocrine comorbidities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 70(6):796-800.
3. Loomes KM, Spino C, Goodrich NP, Hangartner TN, et al. Bone density in children with chronic liver disease correlates with growth and cholestasis. *Hepatology.* 2019; 69(1):245-57.
 4. Sturm E. Liver, hormones, and bones. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(3):308-9.
 5. Sun Y, Dai W, Liang Y, Yang P, et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and bone mineral density in adolescents with obesity: a meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12:199-207.
 6. Alonso G, Duca P, Pasqualini T, D'Agostino D. Evaluation of catch-up growth after liver transplantation in children with biliary atresia. *Pediatr Transplant.* 2004; 8(3):255-9.
 7. Alonso EM, Shepherd R, Martz KL, Yin W, et al. Linear growth patterns in prepubertal children following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9(6):1389-97.

ASPECTO INFECTOLÓGICO

Los pacientes pediátricos con EHC son un continuo desafío para el equipo médico tratante, debido a la amplia variedad de complicaciones médicas y psicosociales que estos niños pueden presentar. Aquellos con EHC progresiva son particularmente vulnerables a las infecciones virales y bacterianas. Además, se debe prestar especial atención al estado de vacunación, hecho fundamental para minimizar las complicaciones en el futuro.¹

Los pacientes con cirrosis son especialmente susceptibles a infecciones, entre las cuales se encuentran la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y las infecciones urinarias y respiratorias. Los cuadros infecciosos pueden relacionarse con complicaciones como encefalopatía, ascitis y síndrome hepatorenal.^{2,3}

Tal como se menciona en capítulos previos, los pacientes con EHC pueden tener indicación de TH. En este capítulo, se considera el control de las serologías y las inmunizaciones en un potencial candidato a trasplante.

Estudios serológicos que se solicitan en candidatos a trasplante de órgano sólido⁴

- Virus de Epstein Barr (EBV, por su sigla en inglés): IgG anticápside viral.
- Citomegalovirus (CMV): IgG.
- Virus de la inmunodeficiencia humana: prueba de enzimoimmunoensayo de adsorción (ELISA, por su sigla en inglés) de 4^{ta} generación.
- Virus de las hepatitis A y C: IgG.
- Virus de la hepatitis B: antígeno de superficie, anticore, antiantígeno de superficie.
- Varicela: IgG.
- Sarampión, rubéola y parotiditis: IgG (en mayores de 1 año).
- Toxoplasmosis: IgG.

- Sífilis: VDRL cuantitativa.
- Chagas: ELISA y hemaglutinación indirecta.
- Virus linfotrópico humano de tipos 1 y 2.
- Prueba de tuberculina (PPD).
- Radiografía de tórax.
- Parasitológico de materia fecal.

Consideraciones especiales sobre los estudios serológicos

- Se debe tener presente que toda IgG positiva en un paciente menor de 18 meses puede corresponder a anticuerpos maternos.
- Es importante realizar serologías para EBV y CMV y considerar que aquellos niños que tienen IgG negativa para estos virus y reciben órganos serológicamente positivos tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones. En el caso de obtener IgG positiva para CMV en un menor de 18 meses, se sugiere solicitar la detección de viruria mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Si la viruria resulta positiva, se confirma la infección y se asumirá como IgG positivo para el trasplante. Si la viruria es negativa, se asumirá el origen indeterminado de los anticuerpos (maternos o del niño). Con respecto a la conducta frente al trasplante, en caso de ser indeterminada, se actuará como si fuera seropositivo para CMV.
- Si bien no existe un intervalo establecido, las serologías suelen repetirse anualmente, en caso de que el paciente no reciba un trasplante, o para control posterior a la vacunación cuando así fuera necesario. La reiteración de los estudios, así como la conducta a seguir una vez obtenidos los resultados (profilaxis o tratamiento) depende de cada centro tratante (Tabla 1).

TABLA 1. Conducta según el resultado de la determinación de IgG para CMV en el período pretrasplante

Resultado	Estudios	Conducta
Positivo	Solicitar viruria en <18 meses de edad. Viruria positiva: confirma el diagnóstico. Viruria negativa: repetir IgG luego de los 18 meses.	Profilaxis versus tratamiento anticipado según las normas de cada centro.
Negativo	Cada 1-2 años y el día del trasplante.	Profilaxis versus tratamiento anticipado según las normas de cada centro.

Cultivos de vigilancia al ingreso

- *Staphylococcus aureus* meticilino resistente: hisopados nasal, de inglés y axilas. En caso de ser positivo, indicar descolonización con mupirocina nasal y baños con clorhexidina.
- Enterococo vancomicino resistente: cultivo de material perianal u ostomías.
- *Klebsiella* productora de carbapenemasas: hisopado anal.
- Si el paciente tiene fibrosis quística, se agregarán cultivos de esputo en busca de *Aspergillus* y micobacterias.

Evaluación odontológica

Las caries dentales son infecciones prevalentes en niños con EHC terminal, con frecuencia asociada a la alimentación prolongada con biberón y a hábitos de higiene bucal deficientes. Una encuesta realizada en centros de trasplante de los Estados Unidos señaló que la infección dental pretrasplante trajo como consecuencia la cancelación o el aplazamiento del trasplante (38 %) y sepsis postrasplante de probable origen odontógeno (27 %). Las estrategias preventivas en salud bucodental son de gran importancia y deben instaurarse de manera temprana, en las primeras consultas. El diagnóstico y tratamiento de estas patologías suelen ser complicados debido a la reticencia de muchos profesionales a atender a estos pacientes que presentan alteraciones de la coagulación y plaquetopenia, entre otras situaciones de riesgo en la práctica odontológica.

En nuestro país, la atención odontológica de estos niños es muy problemática, más aún en el sistema público de salud.¹

Vacunación

Es importante resaltar algunos puntos sobre la vacunación en este grupo particular de pacientes:⁴⁻⁸

- Es frecuente que las EHC que motivan el trasplante se presenten en niños pequeños que, en general, no cuentan con esquema completo de vacunación previo al TH.
- Se deben focalizar los esfuerzos para garantizar que tanto los candidatos a trasplante como sus contactos cercanos hayan completado el calendario de vacunación recomendado antes del TH.
- Las enfermedades inmunoprevenibles adquiridas antes y después del trasplante pueden modificar el pronóstico, con aumento de la morbilidad y de la morbimortalidad y el riesgo de lesión o pérdida del injerto.

- Un aspecto a tener en cuenta al indicar las vacunas, es que estas suelen ser más inmunogénicas antes del desarrollo de la cirrosis y 2 semanas previas al inicio de la inmunosupresión propia del TH.
- El estado de vacunación del paciente debe ser evaluado en la primera consulta.

Estrategias pretrasplante^{7,9}

- Es fundamental completar los esquemas antes del trasplante, sobre todo aquellas vacunas atenuadas que no se pueden administrar postrasplante.
- Tener precaución con las vacunas atenuadas (se deben aplicar como mínimo 4 semanas antes del trasplante). En caso de aplicarse una vacuna atenuada a un paciente en lista de espera, se deberá diferir el trasplante 4 semanas. Es importante recordar que NO se deben aplicar estas vacunas a pacientes en lista de emergencia.
- Las vacunas inactivadas deben administrarse al menos 2 semanas antes del trasplante para lograr una respuesta inmunitaria adecuada.

Estrategias postrasplante^{1,4}

- En el período posterior al trasplante, las vacunas inactivadas se pueden administrar a partir de los 2-6 meses, siempre según el estado de inmunosupresión. Las dosis indicadas son las correspondientes al Calendario Nacional de Inmunizaciones (CNI), con algunas consideraciones especiales. Una excepción a esta premisa es la vacuna antigripal, que se puede administrar desde 1 mes después del trasplante.
- Se recomienda diferir la vacunación en caso de cursar episodios de rechazo o similares que motivan un aumento de la inmunosupresión.
- Estos pacientes no deben recibir vacunas atenuadas (triple viral, varicela, fiebre amarilla, Sabin oral, rotavirus, BCG, fiebre tifoidea oral y antigripal atenuada intranasal, entre otra) mientras se encuentren con tratamiento inmunosupresor.

Consideraciones especiales

Vacunas inactivadas

- Vacuna antimeningocócica tetravalente (ACYW):
 - 2 a 5 meses de edad: 3 dosis (2, 4 y 6 meses) + 1 refuerzo (12-16 meses).
 - 6 a 23 meses: 2 dosis. La segunda dosis debe administrarse durante el segundo año

de vida (12 a 24 meses de edad), y con un intervalo mínimo de 8 semanas respecto de la primera dosis.

- > 24 meses: 1 dosis. En niños asplénicos entre los 2 y 5 años, quienes presentan un riesgo elevado y continuo de enfermedad meningocócica, se debe administrar una segunda dosis con un intervalo de 8 semanas respecto de la primera.
- Revacunación: si se inició el esquema antes de los 6 años, el refuerzo se aplica a los 3 años de la última dosis; si se inició a partir de los 7 años, el refuerzo es a los 5 años de la última dosis.⁸ Algunos expertos recomiendan aplicar también la vacuna monovalente del meningococo B, acorde al contexto epidemiológico. Hasta la fecha, no hay estudios que evalúen la vacunación contra el meningococo B en trasplantados de órganos sólidos.
- Vacuna para la hepatitis A: incluye 2 dosis; el esquema sugerido es a los 0-6 a 12 meses, independientemente de la edad del paciente (a menos que exista constancia serológica de infección previa). Se ha descrito que la tasa de seropositividad en los receptores de TH y de riñón después de 2 dosis de vacuna de la hepatitis A es inicialmente alta (97,4 %) y disminuye al 59,3 % a los 2 años del trasplante. No se conoce si estos títulos bajos de anticuerpos resultan en una falta de inmunidad clínica; se necesitan más estudios para definir esta situación. Se puede utilizar combinada con las vacunas de la hepatitis B en niños \geq 12 años. En ese caso, se aplicarán las 3 dosis indicadas tradicionalmente (0, 1 y 6 meses).^{9,10}
- Vacuna antineumocócica: tanto los pacientes sometidos a TH, como los portadores de EHC, tienen un riesgo aumentado de padecer enfermedad invasiva por neumococo. El CNI incluye dos vacunas: la vacuna neumocócica conjugada 13 valente (PCV13) y la vacuna neumocócica polisacárida de 23 serotipos (PPSV23).

Esquema

- Entre los 2 y 6 meses (inclusive), se aplica el esquema 3+1 (de PCV13): 2, 4 y 6 meses más un refuerzo a los 12 meses de vida.
- Entre los 7 y 12 meses (inclusive), se aplica el esquema 2+1 (de PCV13): 2 dosis (separadas por 4 semanas) más un refuerzo a los 12 meses de vida, con un intervalo mínimo de 8 semanas.

- Entre los 13 y 24 meses (inclusive), se aplica el esquema 1+1 (de PCV13): 1 dosis a los 13 meses más un refuerzo a los 15 meses, o 2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas.
- Entre los 25 y 59 meses (5 años), se aplica el esquema 1+1 (de PCV13): 1 dosis y un refuerzo con un intervalo mínimo de 8 semanas. Completar el esquema secuencial con PPSV23 a las 8 semanas de la última PCV13.
- Entre los 5 y 18 años (aunque hayan recibido PCV13 o PPSV23) se aplica 1 dosis de PCV13. Se debe completar esquema secuencial con PPSV23 a las 8 semanas de la última PCV13.
- Revacunación con PPSV23: se vacunará con una única dosis luego de 3 años de la primera vacunación, a niños que tengan hasta 10 años en el momento de la primera dosis. Para los mayores de 10 años, se sugiere revacunar a los 5 años.^{8,9,11}
- Vacuna para la hepatitis B: incorporada al CNI como monodosis al nacer y luego combinada (pentavalente) a los 2, 4 y 6 meses. Los pacientes que no recibieron la vacuna durante la infancia deben recibir un esquema de 0, 1 y 6 meses; en caso de requerir esquemas acelerados se recomienda utilizar el de 4 dosis a los 0, 1 y 2 meses y la cuarta dosis entre los 6 y los 12 meses. La eficacia de la vacuna para la hepatitis B es menor en pacientes con insuficiencia renal y EHC terminal (cirrosis), por lo cual se sugiere la determinación de los anticuerpos anti-HBs cuantitativos al mes de cumplida la primera serie de vacunas. Se debe repetir el esquema en caso de no verificarse títulos de anticuerpos protectores (> 10 UI/ml). Se puede aplicar el doble de la dosis y, en caso de falta de respuesta luego del segundo esquema, se interpretará como "no respondedor".^{5,9,10} Si bien algunos autores recomiendan el monitoreo periódico de anticuerpos posvacunación, a excepción del seguimiento anual de los títulos de anti-HBs en pacientes en hemodiálisis y receptores de trasplante renal, no existe consenso sobre la interpretación de los resultados o las implicancias para la revacunación.
- Gripe: en huéspedes inmunocomprometidos, se describe mayor frecuencia de compromiso pulmonar y la existencia de cuadros atípicos. Dentro de las complicaciones, la disfunción

o el rechazo del injerto se reporta en hasta en un 60 % de los cuadros de gripe en pacientes que recibieron trasplantes de órganos sólidos. Se debe indicar a los 3-6 meses postrasplante, aunque, en el caso de un brote de gripe, se podrá indicar al mes postrasplante. La vacunación es anual a partir de los 6 meses de edad.^{4,5,9,10}

- Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH): los pacientes inmunodeprimidos que se infectan con el VPH tienen mayor riesgo de padecer cáncer cervical y anogenital que la población general, por lo que la vacunación está indicada en todos ellos.^{4,5,9} El esquema recomendado es de tres dosis (0, 1 o 2 y 6 meses). La Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiCEI) provee la vacuna para VPH cuadrivalente para varones y mujeres entre 11 y 26 años, y huéspedes con trasplante de órganos sólidos, entre otros.

Vacunas virales atenuadas

- Triple viral (sarampión, rubéola y parotiditis [SRP]): aplicar acorde al CNI a los 12 meses y a los 5-6 años, recordar aplicar, como mínimo, 4 semanas previas al TH. Está contraindicada en pacientes inmunosuprimidos y en el período posterior al TH. En situación de brote de sarampión se indicará vacuna SRP a partir de los 6 meses de vida.⁴
- Varicela: incorporada al CNI como dosis única a los 15 meses. Antes del trasplante, se puede aplicar una primera dosis a partir de los 12 meses de vida, con las precauciones correspondientes a las vacunas atenuadas. Recordar que se debe aplicar como mínimo 4 semanas previas al TH y está contraindicada en pacientes inmunosuprimidos y en el período postrasplante.⁴

Lo ideal (si se cuenta con tiempo suficiente previo al TH), se indicarán 2 dosis con intervalo de 3 meses en los menores de 13 años, y con intervalo de 1 mes en los mayores de 13 años, siempre y cuando sea posible mantener estos intervalos antes del TH. En pacientes con antecedente de varicela o herpes zóster por diagnóstico clínico documentado o dudoso, se solicitará serología IgG para varicela y se indicará la vacuna en caso de ser negativa.

- Fiebre amarilla: indicada para viajeros a áreas endémicas o epidémicas, e incorporada al CNI a los 18 meses con refuerzo a los 11 años

en niños que habitan en áreas de riesgo de transmisión de fiebre amarilla, del territorio nacional. **Se encuentra absolutamente contraindicada en TH.**

Vacunación de los convivientes de pacientes con TH

Todos los convivientes de pacientes inmunosuprimidos deben tener actualizado el CNI acorde a su edad, con énfasis en la vacunación con la triple viral (SRP), para la varicela y la hepatitis A, la triple bacteriana acelular (dpTa) y la antigripal anual desde los 6 meses de vida.

La vacuna antipoliomielítica oral (Sabin) está contraindicada en todos los convivientes de personas con inmunosupresión. Desde el 1 de junio del 2020, en Argentina se aplica la vacuna antipoliomielítica inactivada Salk y se eliminó de manera definitiva la vacunación con la Sabin por vía oral.

No existe contraindicación formal para aplicar la vacuna contra el rotavirus en convivientes de inmunosuprimidos.⁹

Vacunación en pacientes con EHC

Las infecciones son eventos frecuentes en pacientes con EHC, especialmente aquellos con cirrosis. La infección bacteriana en la etapa cirrótica causa una mortalidad del 30 % a los 30 días, y del 60 % a los 12 meses. A medida que avanza la enfermedad hepática, la mayoría de las vacunas pierden su eficacia.

La vacunación contra la gripe es menos eficaz en pacientes con cirrosis en comparación con las personas sanas, lo mismo ocurre con la vacuna antineumocócica polisacárida.

En estos pacientes también se describen tasas más altas de falta de respuesta a la vacunación contra la hepatitis B.^{10,11}

Infecciones

Los pacientes con cirrosis son especialmente susceptibles a las infecciones, las más comunes son la PBE y las infecciones urinarias y respiratorias. En estos pacientes, las infecciones pueden estar asociadas a complicaciones como encefalopatía, ascitis y síndrome hepatorenal.

Dentro de las medidas preventivas recomendadas se incluyen la vacunación y la profilaxis antibiótica para procedimientos invasivos.

Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños

que reciben TH.

Los factores previos al TH que incrementan el riesgo son: antecedentes de cirugías, colangitis recurrente, FQ, PBE y la edad menor a un año, entre otros.^{2,3,6,10,12}

Utilización de barbijo

Se debe recordar que los pacientes con EHC se consideran huéspedes inmunocomprometidos, por lo cual se mantiene la recomendación de usar el barbijo quirúrgico siempre que tenga exposición a otras personas fuera de su hogar:

- Transporte público.
- Espacios cerrados con circulación de personas.
- Medio ambiente hospitalario, consultorios y salas de espera.

Recomendaciones

- Realizar serologías y cultivos en el período pretrasplante.
- Completar el esquema de vacunación según el CNI, alertar a la familia y al pediatra sobre las vacunas contraindicadas en pacientes inmunosuprimidos y en quienes recibieron trasplantes.
- Completar el esquema de vacunación en convivientes.
- Considerar la pérdida de eficacia de las inmunizaciones en pacientes con EHC, lo que justifica el control serológico y la revacunación oportuna.
- Enfatizar el control odontológico y las pautas de alarma ante infecciones.

REFERENCIAS

1. Squires R, Ng V, Romero R, Ekong U, 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.
2. Borge Pinto R, Reis Schneider AC, Reverbel da Silveira T. Cirrhosis in children and adolescents. *World J Hepatol*. 2015; 7(3):392-405.
3. Hsu EK, Murray KF. Cirrhosis and chronic liver failure. In: Suchy F, Sokol R, Balistreri W (eds). *Liver disease in children*. 4th edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2014. Págs.1-46.
4. Danziger-Isakov L, Kumar D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination of solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13(Suppl 4):311-7.
5. Danziger-Isakov L, Kumar D, AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019; 33(9):e13563.
6. Leonis MA, Balistreri WF. Evaluation and management of end-stage liver disease in children. *Gastroenterology*. 2008; 134(6):1741-51.
7. Sundaram SS, Mack CL, Feldman AG, Sokol RJ. Biliary Atresia: Indications and Timing of Liver Transplantation and Optimization of Pre-Transplant Care. *Liver Transpl*. 2017; 23(1):96-109.
8. Argentina. Ministerio de Salud. Vacunación en Huéspedes Especiales. Lineamientos Técnicos actualización, Argentina 2014. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. [Acceso: 16 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000499cnt-2014-04_lineamientos-huespedes-especiales.pdf
9. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(3):309-18.
10. Leise MD, Talwalkar JA. Immunizations in chronic liver disease: what should be done and what is the evidence. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013; 15(1):300.
11. Kim Y J, Kim SI. Vaccination strategies in patients with solid organ transplant: evidence and future perspectives. *Clin Exp Vaccine Res*. 2016; 5(2):125-31.
12. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, et al. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009; 50(6):2022-33.

ASPECTO NEUROLÓGICO

La encefalopatía hepática (EH) se define como un espectro de anormalidades neuropsiquiátricas observadas en pacientes con disfunción hepática después de la exclusión de enfermedades cerebrales primarias. Se manifiesta con compromisos neurológicos y/o psiquiátricos, que van desde alteraciones subclínicas hasta el coma.

El término encefalopatía hepática mínima (EHM), o EH encubierta, se ha utilizado para describir un subconjunto de pacientes con una forma más leve de encefalopatía, no detectada en el examen clínico, pero objetivada por medio de pruebas psicométricas, encefalografía, resonancia magnética cerebral y niveles de amoniemia. Aplica tanto para pacientes con cirrosis como para pacientes con derivaciones portosistémicas sin enfermedad hepática intrínseca, como la trombosis venosa portal aislada.^{1,2}

La evaluación de la EH en niños con enfermedades hepáticas crónicas (EHC) es compleja, sobre todo en niños crónicamente enfermos de corta edad, que no suelen colaborar.³

Durante los últimos años, varios estudios realizados en adultos han demostrado que la EHM tiene un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes y en su capacidad de trabajo.⁴ También se encontró que su presencia puede tener una correlación con el pronóstico y el inicio posterior de EH manifiesta.^{5,6}

Hay algunos estudios que sugieren que los niños con EHC tienen riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y que esta situación es más grave cuando la enfermedad se manifiesta en el primer año de vida.^{7,8} Se ha demostrado que estos pacientes tienen peores resultados en pruebas de inteligencia verbal, no verbal y general. Además, el TH no corrige estas deficiencias y se ha observado que los niños con trasplante tienen menos habilidades generales en el lenguaje, disminución de la inteligencia no verbal y logros académicos más bajos.⁸⁻¹⁰ Se desconoce el mecanismo preciso de producción de estas deficiencias. El compromiso nutricional sería un posible factor, así como la presencia de EHM y el efecto de metabolitos tóxicos en el cerebro en desarrollo. La hipótesis del amonio sugiere que altos niveles de este metabolito causan aumento de la glutamina en los astrocitos cerebrales con el consiguiente edema y neurodisfunción, con la colaboración de factores adicionales como la producción de benzodiazepinas endógenas e

inflamación.^{2,3,11}

La identificación y tratamiento de los factores que puedan afectar el desarrollo cognitivo de pacientes pediátricos podría tener un beneficio exponencial para los logros académicos y generales en el largo plazo. El trabajo interdisciplinario con los especialistas en neurología pediátrica resulta crucial para lograr el abordaje adecuado de la EH tanto manifiesta como mínima.

Evaluación de la EH

Aunque las manifestaciones clínicas y la progresión de las diferentes etapas de la EH son variables, el espectro de signos y síntomas incluye desde alteraciones de la personalidad y cambios en el ritmo del sueño y vigilia, hasta mareos, somnolencia, respuestas inadecuadas, desconexiones, alteraciones del habla y crisis de excitación, con posterior profundización hacia letargo y coma.¹ La evaluación neurológica, asociada con parámetros humorales de función hepática y amoniemia, junto con los estudios electroencefalográficos, permiten la detección, el seguimiento y el tratamiento de esta alteración.

Las dificultades son mayores en lo que respecta a la detección, la evaluación y el seguimiento de la EHM, fundamentalmente por las características descritas de pacientes en edad pediátrica. Las pruebas neuropsicológicas que se utilizan en adultos para evaluar parámetros como la memoria, la atención, los tiempos de reacción, el control inhibitorio, y las habilidades cognitivas y visuoespaciales no son aplicables a niños pequeños. Para detectar EHM en niños, pueden utilizarse pruebas neuropsicológicas, frecuencia de parpadeo crítico, electroencefalografía, resonancia magnética cerebral con espectroscopia e imágenes de difusión.^{2,12}

La detección de hiperamoniemia presenta dificultades en la toma y el procesamiento de las muestras, así como en su interpretación, considerando que los niveles varían con la edad y los métodos de análisis y los valores de referencias no son homogéneos. Es importante tener en cuenta que los valores elevados de amonio son neurotóxicos e indican aumento en su producción o disminución en su eliminación y que las conductas médicas deberían adoptarse por la condición neurológica del paciente y no solo por los niveles de amonio aislados.¹³

En cuanto a la realización de pruebas neuropsicológicas infantiles, deben utilizarse las herramientas pertinentes para la edad del paciente y las diferentes áreas de función cognitiva. La aplicación de pruebas de razonamiento abstracto, lenguaje, memoria, percepción, atención y evaluación de funciones ejecutivas requiere del trabajo conjunto con el servicio de Neurología Pediátrica.¹⁴ Recientemente, se validó una prueba estroboscópica digital para pacientes de 7 a 12 años que combina la evaluación de la velocidad psicomotora y el control de inhibición a partir de una prueba que pone en conflicto la lectura y el color de palabras, obligando al paciente a suprimir la operación de lectura para nombrar el color.¹⁵

Las electroencefalografías con equipamientos digitalizados y estímulos visuales constituyen una herramienta útil de evaluación y requieren ajustes por edad con análisis de resultados por expertos en neurología pediátrica.^{7,14}

En los últimos años se sumó, a las herramientas de evaluación de la EH, la resonancia magnética cerebral con espectroscopia e imágenes de difusión que tienen alta sensibilidad y especificidad para detectar cambios orientadores del diagnóstico. Requieren evaluación interdisciplinaria y muestran hallazgos que, en junto con los métodos previos, permiten mejorar la valoración de la EHM en Pediatría.^{2,3}

En conclusión, la evaluación de la EH manifiesta o con signosintomatología mínima en la edad pediátrica no resulta sencilla por las características y la edad de los pacientes, a lo que se suman las dificultades en la utilidad y la aplicación de herramientas para su detección. El abordaje conjunto de las especialidades Hepatología y Neurología pediátricas resulta de fundamental importancia para el manejo de este aspecto que tiene un gran impacto en el desarrollo y la calidad de vida de los pacientes con EHC.

Recomendaciones

- Incluir la evaluación neurológica rutinaria en pacientes con EHC, para la implementación de pruebas que permitan diagnosticar EH.
- Los niveles de amonio aislados no deben considerarse un marcador sensible de EH en la EHC.
- Considerar la EHM como un indicador de requerimiento de TH.

REFERENCIAS

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002; 35(3):716-21.
2. Srivastava A, Chaturvedi S, Gupta R, Malik R, et al. Minimal hepatic encephalopathy in children with chronic liver disease: prevalence, pathogenesis and magnetic resonance-based diagnosis. *J Hepatol*. 2017; 66(3):528-36.
3. Kyra E, Dhawan A. Minimal hepatic encephalopathy in children, uncommon or unrecognized? Time to act. *J Hepatol*. 2017; 66(3):478-9.
4. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann I, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*. 1998; 28(1):45-9.
5. Amodio P, Del Piccolo F, Petteno E, Mapelli D, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2001; 35(1):37-45.
6. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(9):2718-23.
7. Stewart SM, Uauy R, Kennard BD, Waller DA, et al. Mental development and growth in children with chronic liver disease of early and late onset. *Pediatrics*. 1988; 82(2):167-72.
8. Stewart SM, Campbell RA, McCallon D, Waller DA, Andrews W. Cognitive patterns in school-age children with end-stage liver disease. *J Dev Behav Pediatr*. 1992; 13(5):331-8.
9. Gilmour S, Adkins R, Liddell G, Jhangri G, Robertson C. Assessment of psychoeducational outcomes after pediatric liver transplant. *Am J Transplant*. 2009; 9(2):294-300.
10. Stewart SM, Hildebeitel C, Nici J, Waller DA, et al. Neuropsychological outcome of pediatric liver transplantation. *Pediatrics*. 1991; 87(3):367-76.
11. Krull K, Fuchs C, Yurk H, Boone P, Alonso E. Neurocognitive outcome in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2003; 7(2):111-8.
12. Jayakumar AR, Rama Rao KV, Norenberg MD. Neuroinflammation in hepatic encephalopathy: mechanistic aspects. *J Clin Exper Hepatol*. 2015; 5(Suppl 1):S21-8.
13. Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(1):21-34.
14. D'Antiga L, Dacchille P, Boniver C, Poledri S, et al. Clues for Minimal Hepatic Encephalopathy in Children with Noncirrhotic Portal Hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59(6):689-94.
15. Suresh MV, Jagadisan B, Kandasamy P, Senthilkumar G. Stroop Test Validation to Screen for Minimal Hepatic Encephalopathy in Pediatric Extrahepatic Portal Venous Obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66(5):802-7.

COMPROMISO OFTALMOLÓGICO

El compromiso oftalmológico en los pacientes con enfermedades hepáticas puede asociarse a ellas o ser el resultado de los efectos adversos de tratamientos instituidos (p. ej.: corticoterapia prolongada), y requieren un abordaje interdisciplinario.¹

En los cuadros de ictericia, presente en diferentes hepatopatías, el depósito de bilirrubina en la conjuntiva la tiñe de un color amarillento, proceso favorecido por la rica vascularización.²

La malabsorción asociada a colestasis puede causar deficiencia de vitaminas liposolubles como la A y la E. En la deficiencia aguda de vitamina A es más frecuente el compromiso del segmento anterior, con xeroftalmia, ojo seco y/u opacidad corneal. La deficiencia crónica lleva a la alteración de la función de los fotorreceptores, ya que algunos derivados de la vitamina A tienen un papel clave en el proceso de la fototransducción; el signo más temprano es la nictalopia o alteración de la visión en penumbras. En casos graves, puede ocurrir la pérdida de fotorreceptores con afectación visual irreversible. También se ha descrito daño en las células ganglionares como consecuencia de la falta de vitamina E.³

El síndrome de Alagille es un trastorno autosómico dominante con diferentes mutaciones que se presenta con colestasis, facies característica, anomalías esqueléticas, enfermedad cardíaca y manifestaciones oftalmológicas. La anomalía ocular más frecuente es el embriotoxon posterior (85 %), aunque no es patognomónica, ya que puede estar presente en el 7-15 % de la población normal. Es una prominencia anormal de la línea de Schwalbe que no afecta la agudeza visual y requiere examen con lámpara de hendidura para su detección. Otros hallazgos que colaboran con el diagnóstico son las alteraciones de la cabeza del nervio óptico, de las cuales las drusas papilares son las más frecuentes, y las anomalías de los vasos retinianos (tortuosidad y angulaciones vasculares). Otros menos frecuentes son la disminución del diámetro de la córnea, corectopia, hipoplasia del iris, queratocono, alteraciones retinales, fosita papilar e hipoplasia de papila.

La galactosemia es la deficiencia de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, un trastorno con herencia autosómica recesiva que presenta manifestaciones potencialmente mortales como compromisos hepatocelular y

tubular renal, hipoglucemia, sepsis recurrente por *Escherichia coli*, daño cerebral y cataratas. Estas complicaciones se pueden evitar con la exclusión temprana de la galactosa de la dieta. La galactosemia está incorporada a la pesquisa neonatal. Los pacientes desarrollan cataratas, que se producen por cambios refractivos en el núcleo del cristalino; vistas por retroiluminación pueden observarse como gotas de aceite flotando en agua. Las cataratas son la resultante del elevado nivel de galactosa en el humor acuoso, que se convierte en dulcitol. Sin tratamiento, progresan a formas lamelares y luego a cataratas totales debido al acúmulo progresivo de galactitol en el cristalino. Sin embargo, con la eliminación de la galactosa de la dieta, el cristalino puede volver a ser transparente.⁴

El hipopituitarismo congénito comprende una deficiencia de dos o más hormonas pituitarias. Un tercio de los casos presenta colestasis neonatal y puede asociarse con displasia septoóptica. La terapia de reemplazo hormonal es efectiva. La displasia septoóptica incluye un defecto del desarrollo de la línea media ventral (ausencia del tabique pelúcido o cuerpo caloso) e hipoplasia de uno o ambos nervios ópticos.⁵

Las anomalías oftalmológicas son comunes en los lactantes con diferentes infecciones, que se manifiestan, además, con colestasis neonatal. Entre ellas se encuentran:

- Citomegalovirus: coriorretinitis, necrosis retiniana, atrofia o hipoplasia del nervio óptico, coloboma y microftalmia.
- Herpes simple: conjuntivitis, queratitis, coriorretinitis, neuritis óptica, necrosis retiniana y microftalmia.
- Toxoplasmosis: la retinocoroiditis es el compromiso más frecuente, también puede haber vitritis y, excepcionalmente, microftalmia y catarata.
- Sífilis: queratitis intersticial, uveítis y coriorretinitis en "sal y pimienta".
- Rubéola: la catarata es frecuente, también puede haber microftalmia, hipoplasia del iris, iridociclitis granulomatosa crónica, coloboma, sinequias posteriores, retinopatía en sal y pimienta, glaucoma y atrofia del nervio óptico.⁶ Todos estos cuadros muy inflamatorios pueden producir cataratas.

La enfermedad de Wilson es un trastorno del metabolismo del cobre con compromisos

hepático, hematológico, neurológico y psiquiátrico, entre otros, que puede presentarse con un signo oftálmico altamente sugestivo: el anillo de Kayser-Fleischer, opacidad dorada o de color gris-marrón, causada por el depósito de cobre en la periferia de la membrana de Descemet (una de las capas de la córnea); se diagnostica con lámpara de hendidura.⁷ Este hallazgo es frecuente en pacientes que presentan síntomas neurológicos.

Las enfermedades mitocondriales constituyen un grupo de errores congénitos del metabolismo por defectos en la energía celular que afectan diversos órganos y sistemas. Debido a la predilección por el compromiso de los nervios ópticos, el quiasma, la retina, los músculos extraoculares e incluso las vías retroquiasmáticas, el oftalmólogo puede ser el primer profesional en iniciar el proceso diagnóstico en estos pacientes.⁸

La tirosinemia de tipo 1 es un trastorno genético autosómico recesivo que cursa con niveles elevados de tirosina en sangre por deficiencia de la enzima fumarilacetato hidrolasa. Esta enzima causa un aumento de la succinilacetona, que es un metabolito hepatotóxico. Las manifestaciones clínicas incluyen ictericia, coagulopatía, falla en el crecimiento, diarrea y vómitos. El tratamiento con nitisinona y dieta restringida en tirosina y fenilalanina debe comenzar lo antes posible. A nivel oftalmológico, el aumento de los niveles de tirosina puede producir alteraciones de superficie como queratitis, inclusiones cristalinas en córnea, que se acompañan de molestias, dolor y fotofobia.⁹

Los pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) o TH pueden requerir dosis elevadas y/o tratamiento prolongado con esteroides, que tienen varios efectos secundarios sistémicos. La catarata (11-15 %) y el glaucoma (12,8 %) son las complicaciones oftalmológicas más frecuentes del tratamiento con glucocorticoides, dependen de la dosis y de la duración del tratamiento. Es de vital importancia el control de la presión intraocular y el seguimiento con registro de la agudeza visual y lámpara de hendidura. En pacientes inmunosuprimidos, se deben considerar las infecciones como sepsis bacteriana, infecciones por virus herpes, hongos, citomegalovirus y tuberculosis, entre otras, que pueden afectar al ojo en forma aislada o en el contexto de una infección generalizada. El uso de corticoides puede producir coroidopatía serosa central, que consiste en el desprendimiento del neuroepitelio

retinal y/o del epitelio pigmentario de forma exudativa.¹⁰

Aún se desconoce la patogénesis de la hipertensión endocraneana idiopática (también llamada pseudotumor cerebral) en pacientes con hígado graso. Se postula que es consecuencia de la desregulación metabólica. Los síntomas incluyen cefalea, náuseas, vómitos, *tinnitus* pulsátil, rigidez del cuello e irritabilidad. En cuanto a los hallazgos oculares, el papiledema es el sello distintivo¹¹, el cual puede producir disminución de la agudeza visual. El pseudotumor cerebral también puede presentar paresia del VI par craneano.

En conclusión, varias EHC pediátricas se acompañan de compromiso oftalmológico cuya detección temprana es importante, debido a que puede ser el punto de partida para establecer el diagnóstico, aportar información sobre la evolución de los pacientes y, muchas veces, ayudar a la indicación de un tratamiento específico.

Además, algunas de las terapéuticas requeridas pueden causar efectos adversos oftalmológicos, por lo que resulta fundamental el trabajo conjunto de los oftalmólogos y hepatólogos pediátricos.

Recomendaciones

- Las infecciones perinatales y las enfermedades genéticas y metabólicas presentan múltiples manifestaciones oftalmológicas, por lo que es imprescindible la consulta temprana con el oftalmólogo.
- La evaluación oftalmológica de los niños con EHC debe incluir lámpara de hendidura, fondo de ojo y agudeza visual.

REFERENCIAS

1. Vitiello L, De Bernardo M, Guercio Nuzio S, Mandato C, et al. Pediatric liver diseases and ocular changes: What hepatologists and ophthalmologists should know and share with each other. *Dig Liver Dis.* 2020; 52(1):1-8.
2. Carrol WJ, Peck T, Jenkins TL, Karcioglu ZA. Periocular, periorbital, and orbital pathology in liver disease. *Surv Ophthalmol.* 2017; 62(2):134-49.
3. Apushkin MA, Fishman GA. Improvement in visual function and fundus findings for a patient with vitamin A-deficient retinopathy. *Retina.* 2005; 25(5):650-2.
4. Briones P, Girós M, Martínez V. Second spontaneous pregnancy in a galactosaemic woman homozygous for the Q188R mutation. *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24(1):79-80.
5. Ramakrishnaiah RH, Shelton JB, Glasier CM, Phillips PH. Reliability of magnetic resonance imaging for the detection of hypopituitarism in children with optic nerve hypoplasia. *Ophthalmology.* 2014; 121(1):387-91.
6. Mets MB, Chhabra MS. Eye manifestations of intrauterine infections and their impact on childhood blindness. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53(2):95-111.

7. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the hepatology committee of the European Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(2):334-44.
8. Schrier SA, Falk MJ. Mitochondrial disorders and the eye. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22(5):325-31.
9. Das AM. Clinical utility of nitisinone for the treatment of hereditary tyrosinemia type-1 (HT-1). *Appl Clin Genet.* 2017; 10:43-8.
10. James ER. The etiology of steroid cataract. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007; 23(5):403-20.
11. Phillips PH, Sheldon CA. Pediatric pseudotumor cerebri syndrome. *J Neuroophthalmol.* 2017; 37(Suppl. 1):S33-40.

COMPROMISO VASCULAR PULMONAR

La enfermedad vascular pulmonar es una complicación importante en niños y adultos con cirrosis, con obstrucción de la vena porta extrahepática, o con malformaciones arteriovenosas. Los principales síndromes son el síndrome hepatopulmonar (SHP) y la hipertensión portopulmonar (HPP).

Síndrome hepatopulmonar

El SHP se caracteriza por una tríada diagnóstica: defecto de la oxigenación arterial (hipoxemia), dilataciones vasculares intrapulmonares y enfermedad hepática crónica (independiente de la etiología) con HP.¹ Aunque la mayoría de los casos del SHP se asocian a la EHC avanzada, también pueden presentarse en otras situaciones como en pacientes con trombosis portal, hipertensión venosa crónica después del procedimiento de Fontan que desarrollan congestión del hígado, fibrosis y, eventualmente, fístulas arteriovenosas pulmonares.

La HP siempre está presente en los pacientes con SHP, aunque no guarda relación con la gravedad de la enfermedad hepática. Estos niños pueden presentar una función bioquímica normal sin evidencias clínicas de descompensación como ictericia, ascitis, trastornos de la coagulación o EH.

El SHP puede presentarse a cualquier edad, con una frecuencia estimada del 10 al 20 % en adultos y un poco menor en niños con EHC (5 %), aunque esta cifra es probablemente mayor en pacientes con cirrosis colestásica asociada a la atresia de vías biliares.^{2,3}

Existen controversias respecto a la fisiopatología subyacente del SHP. Se postula que la causa es un exceso de vasodilatadores endógenos como el óxido nítrico (ON). Los pacientes evidencian un aumento del ON exhalado. En modelos de experimentación, también se ha demostrado que la ligadura de la vía biliar causa un aumento de la endotelina, que estimula receptores homónimos en los lechos capilares pulmonares, con la consiguiente producción de ON y dilatación vascular anormal en el sitio. Estos pacientes pueden tener una mayor actividad macrofágica intravascular y aumento del factor de necrosis tumoral, que causa liberación de mediadores inflamatorios y activación de la ON sintetasa inducible, con incremento de la producción local también de ON.

Los pacientes con SHP presentan, con frecuencia, disnea progresiva secundaria a hipoxemia. Esta disnea característicamente empeora al pasar el cuerpo de la posición horizontal a la vertical, lo que se conoce como ortodeoxia. Puede detectarse mediante la oximetría de pulso (SaO_2). La prueba es positiva al determinar una caída entre el 5 % al 10 % de la SaO_2 , respirando aire ambiental. Con la progresión del cuadro de base, el niño puede presentar disnea de reposo, taquicardia, cianosis, telangiectasias difusas e hipocratismo digital, como manifestaciones clínicas de una enfermedad avanzada.

El diagnóstico del SHP requiere evidenciar un defecto del intercambio de oxígeno, expresado con un gradiente alvéolo-arterial (A-a) de O_2 igual o mayor de 15 mmHg y una presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2) menor de 80 mmHg, asociado a dilatación de los capilares intrapulmonares.¹

El Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias ha clasificado el SHP en: leve, moderado, grave y muy grave, en aquellos pacientes con valores de PaO_2 mayores a 80, entre 80 y 60, entre 60 y 50, y menores de 50 mmHg, respectivamente.

La medición de la SaO_2 por oximetría de pulso ha sido validada como instrumento de pesquisa en pacientes con cirrosis. Valores inferiores al 97 %, respirando aire ambiental, muestran una sensibilidad cercana al 100 % y una especificidad del 65 %. Ello obliga a una toma de muestra de sangre arterial para determinar la PaO_2 . Sin embargo, es bueno recordar que existen pacientes con SHP subclínico o leve que pueden presentar una SaO_2 normal (> 98 %). La toma de una muestra de sangre arterial para determinar la PaO_2 en los niños suele ser difícil, y la muestra de sangre capilar tiene una especificidad del 25 % en niños menores de 2 años.

El diagnóstico del defecto del intercambio gaseoso de O_2 puede realizarse con base en la medición de PaO_2 (sentado y en descanso), prueba de hiperoxia (respuesta a la inhalación de O_2 al 100 %), medición de la SaO_2 (acostado y de pie), y la medición del gradiente alvéolo/arterial de O_2 .

La detección de derivaciones intrapulmonares de derecha a izquierda se basa en la pesquisa por métodos no invasivos como la ecocardiografía

Doppler transtorácica con contraste. En condiciones normales, el diámetro de los capilares pulmonares es menor a 8 micras, la solución salina agitada genera microburbujas de más de 10 micras de diámetro, que normalmente quedarían atrapadas en el lecho capilar pulmonar y no aparecerán en el corazón izquierdo. Tras la inyección por vena periférica de 10 ml de solución salina agitada, la aparición de microburbujas en el corazón izquierdo, entre el tercer y sexto ciclo cardíaco después de visualizarlas en el corazón derecho, pone en evidencia una dilatación vascular anormal de los capilares intrapulmonares. La aparición temprana de microburbujas en el corazón izquierdo, antes del tercer ciclo, se produce cuando hay comunicación directa entre las cavidades cardíacas, como en el caso del *foramen* oval permeable. En ocasiones, también se puede utilizar la centellografía pulmonar con albúmina marcada con tecnecio 99 (Tc^{99m}) bajo la misma premisa: se trata de moléculas grandes que deberían ser retenidas en los capilares pulmonares no dilatados. La presencia del marcador en el sistema nervioso central es una prueba de permeabilidad capilar pulmonar anormal. La ventaja que presenta este estudio está relacionada con la posibilidad de cuantificar el grado de permeación sistémica que presenta el paciente, además de una buena sensibilidad en niños con grados leves de dilatación capilar pulmonar. Sin embargo, esta prueba no puede diferenciar la derivación intracardíaca de la intrapulmonar. En algunos pacientes que presentan enfermedad pulmonar primaria concomitante al SHP (p. ej., fibrosis quística) puede ser necesario realizar una ecocardiografía transesofágica o una angiografía pulmonar.

El TH revierte la dilatación vascular intrapulmonar y la hipoxemia presente en el SHP tras un período variable.³⁴ En un principio, la hipoxemia grave ($PaO_2 < 60$ mmHg) se consideró una contraindicación para el TH. Posteriormente, la mala evolución de los pacientes con SHP sin posibilidad de tratamiento, así como la mejora de los cuidados intensivos y los excelentes resultados observados en pacientes con trasplante, condujeron a revalorizar la indicación. En la actualidad, estos cuadros son considerados una urgencia médica. Se otorga un puntaje especial a cada paciente para establecer prioridades en la lista de espera para trasplante, dando lugar a una nueva expectativa de resolución completa del intercambio de gases en la gran mayoría de los pacientes con SHP.^{5,6}

Hipertensión portopulmonar

La HPP es el resultado de un proceso de vasoconstricción y remodelación del lecho arterial pulmonar asociado a una EHC. Es una complicación temida de la HP, con una alta morbimortalidad que, por ser oligosintomática en sus comienzos, evoluciona a formas graves de manera silenciosa si no se resuelve la causa.⁷

El síndrome ha sido descrito inicialmente en pacientes adultos cirróticos, con una prevalencia aproximada del 5 %, sobre todo en estadios avanzados de su enfermedad hepática. En niños hay menos datos disponibles, la prevalencia estimada es menor (0,5 % al 1 %), aunque es algo superior entre los que presentan HP no cirrótica (hoy en día forma parte del espectro de la enfermedad vascular portosinusoidal). Es interesante destacar que los pacientes que presentan conexiones portosistémicas congénitas asociadas a malformaciones de la vena porta muestran HPP con más frecuencia.⁷

Aún no se conocen del todo los mecanismos fisiopatológicos responsables del daño al lecho vascular pulmonar. La presencia universal de colaterales portosistémicas en estos pacientes hace pensar en la posible causalidad de algún factor humoral que, proveniente del lecho esplácnico, alcance la circulación general sin modificarse por el pasaje hepático así evitado. Es probable que un desbalance entre los niveles séricos de moléculas vasodilatadoras y vasoconstrictoras como el ON y la endotelina-1 (ET-1), respectivamente, activen una disfunción endotelial en las arterias pulmonares e inicien una cascada de eventos que culmina en la remodelación de la pared vascular. Podrían contribuir en el mismo sentido la presencia de endotoxinas bacterianas, la tensión por cizallamiento causada por el hiperflujo en las colaterales portosistémicas y la presencia de péptidos intestinales como el glucagón. Además, la existencia de factores genéticos individuales podría explicar por qué solo algunos pocos individuos desarrollan la enfermedad pulmonar. Es un enigma irresuelto que el mismo mecanismo fisiopatológico, o uno muy similar, se proponga para el SHP (caracterizado por vasodilatación del lecho capilar), y la HPP (caracterizada por vasoconstricción del lecho capilar). Incluso se han reportado pacientes portadores de los dos síndromes pulmonares, aparentemente opuestos, lo que contribuye a resaltar el escaso conocimiento actual sobre la fisiopatología de las complicaciones pulmonares en la HP.

Los cambios histológicos que se observan

en la HPP se instalan de manera progresiva en un tiempo variable de meses o años. Al inicio, las arterias de pequeño calibre registran vasoconstricción (etapa reversible del proceso), a lo que posteriormente se suma la proliferación endotelial e hipertrofia de la capa media y constituyen el llamado componente “fijo”. Este proceso culmina, en los casos más graves, con la denominada arteriopatía plexogénica, caracterizada por obstrucción casi completa de los vasos debida al engrosamiento parietal descrito, asociada a la presencia de microtrombos luminales. En esta última fase, el proceso es irreversible.⁸

Los pacientes afectados suelen tener una evolución silenciosa. La presencia de disnea, palpitations, dolor torácico o en casos extremos, síncope, debe alertar al médico. El desdoblamiento fijo de un segundo ruido hiperfonético y una silueta cardíaca con prominencia del arco pulmonar son otros elementos que ayudan a sospechar la presencia de HPP. En todo momento, es importante un estado de activa pesquisa por parte del equipo que atiende estos pacientes a fin de proceder inmediatamente a descartar o confirmar la sospecha.

Si bien el diagnóstico definitivo requiere un estudio hemodinámico, es necesario seleccionar a los pacientes mediante un procedimiento no invasivo. La estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) por ecocardiografía Doppler permite predecir la presencia de HPP cuando se observan valores de 50 mmHg o superiores. La medición directa de las presiones pulmonares confirmará el diagnóstico si se encuentran valores de presión arterial pulmonar media (mPAP) iguales o mayores de 25 mmHg. Se propone estratificar a los pacientes en 3 grados de gravedad de acuerdo con los resultados obtenidos, en leve: 25-34 mmHg, moderado: 35-44 mmHg y grave: \geq 45 mmHg. La presencia de un índice de resistencia pulmonar superior a 3 unidades Wood, y una presión capilar enclavada menor a 15 mmHg asociada a la hipertensión pulmonar confirman el diagnóstico de HPP en un paciente portador de una EHC.⁹

En la primera etapa del proceso, cuando predomina el componente dinámico (vasoconstricción), el ON inhalado, los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil) o de la ET-1 (bosentan) pueden ser de utilidad, aunque el uso de este último puede estar limitado por la elevación de transaminasas que se observa en algunos pacientes. Debería evitarse el uso

de betabloqueantes no selectivos o bloqueantes cálcicos, que pueden empeorar las funciones pulmonares y del ventrículo derecho.

El tratamiento definitivo de la HPP supone la resolución de su causa, que en el sentido fisiopatológico requiere la interrupción de las conexiones portosistémicas existentes. El TH para el paciente cirrótico, la construcción de una anastomosis mesoportal en la obstrucción de la vena porta o el cierre percutáneo de las comunicaciones portosistémicas congénitas son los tratamientos adecuados según cada caso.

Cuando el paciente presenta cifras de mPAP superiores a 45 mmHg el trasplante TH está contraindicado. Sin embargo, dado el mal pronóstico a largo plazo que presenta la HPP, si no se resuelve la causa, cifras de hasta 50 mmHg de mPAP podrían ser aceptables, especialmente si el paciente muestra una respuesta satisfactoria a los vasodilatadores pulmonares y buena función del ventrículo derecho. Estos niños representan un desafío terapéutico complejo, pero con un manejo adecuado de las complicaciones, las tasas de supervivencia son comparables a las de otras indicaciones.

El TH constituye el último recurso en los casos de HPP asociados a obstrucción de la vena porta o comunicaciones portosistémicas congénitas en los que no puede realizarse la anastomosis mesoportal o el cierre de las comunicaciones, debido a una anatomía portal desfavorable, o mala tolerancia a la prueba de oclusión, respectivamente.^{6,10}

Recomendaciones

- Pensar en SHP también en pacientes sin EHC avanzada (trombosis portal, hígado congestivo) y evaluar el grado de HP. No hay relación con la gravedad de la enfermedad hepática.
- Interrogar sobre la aparición de disnea, palpitations, dolor torácico y síncope.
- Realizar un examen cardiológico exhaustivo.
- Utilizar la oximetría de pulso y completar la evaluación con la detección de derivaciones intrapulmonares de derecha a izquierda con la ecocardiografía Doppler transtorácica con contraste.
- La aparición del SHP y HPP son consideradas una urgencia en TH; a estos pacientes se les otorga un puntaje especial para priorizarlos en la lista de espera para trasplante.
- Si bien el diagnóstico definitivo de HPP requiere un estudio hemodinámico, es

necesario seleccionar previamente a los pacientes mediante un procedimiento no invasivo y estimar la PSAP por ecocardiografía Doppler.

REFERENCIAS

1. Krowka M, Fallon M, Kawut S, Fuhrmann V, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Porto-pulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016; 100(7):1440-5.
2. Snehavardhan P, Khanna R, Lal BB, Sood V, et al. Comparison of 2 Diagnostic Criteria for Hepatopulmonary Syndrome-High Prevalence in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 70(5):623-7.
3. Warner S, McKiernan P, Hartley J, Ong E, et al. Hepatopulmonary Syndrome in Children: A 20-Year Review of Presenting Symptoms, Clinical Progression, and Transplant Outcome. *Liver Transpl*. 2018; 24(9):1271-9.
4. Pandey S, Sood V, Khanna R, Lal B et al. Natural history, risk factors, and outcome of hepatopulmonary syndrome in pediatric liver diseases. *Indian J Gastroenterol*. 2020; 39(1):66-74.
5. Borkar VV, Poddar U, Kapoor A, NsSetal. Hepatopulmonary Syndrome in children: a comparative study of non-cirrhotic vs. cirrhotic portal hypertension. *Liver Int*. 2015; 35(6):1665-72.
6. Lee W, Wong S, Ivy D, Sokol R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in children: recent advances in diagnosis and management. *J Pediatr*. 2018; 196:14-21.e1.
7. Ecohard-Dugelay E, Lambert V, Schleich J, Duché M, et al. Portopulmonary hypertension in liver disease presenting in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61(3):346-54.
8. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008; 358(22):2378-87.
9. Rodríguez-Roisin R, Krowka M, Hervé Ph, Fallon M, ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004; 24(5):861-80.
10. Ramsay M. Portopulmonary hypertension and right heart failure in patients with cirrhosis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010; 23(2):145-50.

COMPROMISO RENAL

La alteración de la función renal es una manifestación frecuente en pacientes con EHC. Son bien conocidas en pediatría las alteraciones renales en el contexto de enfermedades genéticas con compromiso multisistémico como en el síndrome de Alagille, la fibrosis hepática congénita y los trastornos metabólicos como la hiperoxaluria o las acidurias orgánicas.

La incidencia y pronóstico de la lesión renal aguda (IRA) en aquellos enfermos hepáticos que no presentan compromiso renal asociado es totalmente diferente, y depende de la forma de presentación de la EHC como fallo hepático agudo, agudo sobre crónico, metabólico, tóxico o postrasplante hepático.

En pediatría, existe un acabado conocimiento de estas alteraciones, pero no se dispone de guías o consensos. Por este motivo, se utilizan los de adultos como el consenso del Club Internacional de Ascitis (CIA) que define como IRA la presencia de una EHC avanzada con aumento de la creatinina sérica $> 0,3$ mg/dl o del porcentaje de creatinina > 50 % del basal conocido. Según el último consenso, la gravedad y los estadios con base en el incremento de la creatinina en relación con el valor basal, se dividieron en: estadio 1 con un aumento entre 1,5 y 1,9 veces; estadio 2 con un aumento entre 2 y 2,9 veces; y estadio 3 mayor de 3 veces del valor basal. Este último es predictivo del trasplante renal.¹

La mayoría de los pacientes admitidos por IRA en el contexto de una EHC avanzada pueden presentar un síndrome hepatorenal (IRA-SHR) o no (IRA no SHR).

La IRA no SHR es la causa más frecuente en pediatría y puede ser ocasionado por hipoperfusión prerrenal o necrosis tubular aguda, probablemente secundaria a hemorragia digestiva o pérdida de líquido importante en un contexto del síndrome ascítico edematoso, con paracentesis y diuréticos excesivos. La lesión parenquimatosa o por fármacos no es muy común en pediatría.

El IRA-SHR representa una complicación grave de la etapa final de la cirrosis descompensada con HP, en general acompañada de ascitis. Se caracteriza por el empeoramiento de la función renal con ausencia de alteraciones del flujo prerrenal, nefrotoxicidad y antecedentes de enfermedad renal intrínseca. El diagnóstico suele ser por exclusión, y no se conoce la verdadera

incidencia en pediatría. Hay numerosas teorías que explican los mecanismos patogénicos: 1) HP grave, con translocación bacteriana y vasodilatación; 2) respuesta inflamatoria intensa; 3) pérdida de la autorregulación y flujo efectivo renal; 4) disfunción cardíaca con sus efectos hemodinámicos, secundarios a la declinación cardíaca luego de los estadios hiperdinámicos; 5) hipertensión intraabdominal y 6) acción de las sales biliares que pueden causar tubulopatía proximal, además de necrosis tubular aguda.²

Según el CIA, los criterios diagnósticos de la IRA-SHR son:

- Diagnóstico de cirrosis y ascitis.
- Diagnóstico de IRA según el CIA.
- Sin respuesta a la expansión de volumen luego de 48 horas (con 1 g/kg de albúmina en ausencia de diuréticos).
- Ausencia de *shock*.
- Sin utilización de fármacos nefrotóxicos.
- Sin signos macroscópicos de enfermedad renal y ecografía renal normal previa.
- Ausencia de proteinuria (< 500 mg/dl).
- Ausencia de microhematuria (< 50 glóbulos rojos/campo).^{2,3}

La IRA-SHR son condiciones que se asocian a un aumento significativo de la mortalidad en terapia intensiva. Un diagnóstico y tratamiento tempranos son fundamentales, porque el cuadro puede llegar a ser irreversible. El estándar de cuidado está profundamente ligado al conocimiento de la disfunción hemodinámica; los algoritmos son de mucha ayuda en estos casos.

Opciones de tratamiento en pacientes con IRA Tratar las condiciones asociadas

- Sangrado digestivo e hipovolemia: reposición de volumen y mejoría de la hemorragia.
- Infecciones: indicar antibióticos en forma agresiva (según el resultado de los cultivos).
- Insuficiencia suprarrenal.
- Evitar los fármacos nefrotóxicos.
- Tratar la presión intraabdominal con paracentesis o drenaje continuo.
- Diferenciar entre la evolución natural de la enfermedad con compromiso multiorgánico y la IRA.
- Utilización temprana de vasoconstrictores y albúmina.
- Internación en terapia intensiva.

Terapia farmacológica

- Albúmina.
- Vasoconstrictores, incluyendo vasopresina o análogos (octeótride, somatostatina).
- Terlipresina: vasoconstrictor de mayor potencia que actualmente es de primera línea para el tratamiento y profilaxis del SHR. La experiencia en pediatría es escasa y se utiliza sobre todo en niños de mayor edad y adolescentes. La infusión junto con albúmina mejora su efectividad.⁴ Es muy importante comenzar con dosis crecientes y evaluar los efectos adversos más importantes, que son las crisis isquémicas y el aumento de la tensión arterial.
- Vaptanos: diuréticos de agua raramente usados en pediatría.

Métodos de asistencia

- Hemodiálisis y plasmaféresis.
- Sistema de recirculación de adsorbentes moleculares (MARS, *por su sigla en inglés*).
- Diálisis con albúmina de paso único (SPAD, *por su sigla en inglés*).
- Prometheus que consta de un circuito de albuminoféresis (fraccionamiento selectivo de albúmina del paciente) y hemodiálisis en serie.

Tratamiento quirúrgico

- Derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS, *por sus siglas en inglés*), excepcionalmente utilizada en niños.
- Trasplante hepático, trasplante hepatorenal.

Recomendaciones

- La IRA no SHR es la causa más frecuente en pediatría y puede ser causada por hipoperfusión prerrenal o necrosis tubular aguda.
- El SHR representa una complicación grave de la etapa final de la cirrosis descompensada con HP, en general acompañada de ascitis. El uso de terlipresina como tratamiento de primera línea está indicado en niños de mayor edad y la infusión junto con albúmina mejora su efectividad.

REFERENCIAS

1. Angeli P, Ginés P, Wong F, Bernardi M, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015; 62(4):968-74.
2. Amin A, Alabsawy E, Jalan D, Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology and management of hepatorenal Syndrome. *Semin Nephrol.* 2019; 39(1):17-30.
3. Deep A, Saxena R, Jose B. Acute Kidney injury in children with chronic liver disease. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34(1):45-59.
4. Sanyal AJ, Boyer TD, Frederick RT, Wong F, et al. Reversal of hepatorenal syndrome type 1 with terlipressin plus albumin in pooled analysis of the OT.0401 and Reverse randomised clinical studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45(11):1390-402.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS Y SOCIALES

La salud es un estado de bienestar físico, mental y social y la enfermedad crónica debe ser abordada desde una concepción biopsicosocial.

Las enfermedades crónicas pueden ser consideradas como un factor de riesgo para el desarrollo de niños, niñas y adolescentes (NNyA) enfermos. No solo alteran la vida del paciente sino también la de todas las personas de su entorno. Por este motivo, es necesario que los equipos de salud realicen un abordaje que incluya a todas las partes intervinientes.

Aspectos psicológicos

Las diversas situaciones que deberán enfrentar estos NNyA y sus familias pueden tener un efecto desorganizador sobre el psiquismo infantil, y muchas de estas situaciones pueden ser traumáticas. Es por esta razón que la enfermedad crónica infantil y todo lo que conlleva puede ser considerada como un factor de riesgo para el desarrollo infantil. Los NNyA atraviesan etapas evolutivas, pero para aquellos con enfermedades crónicas, este proceso se dificulta debido a su condición. Cuando un NNyA debe ser internado por una enfermedad aguda o crónica, se produce una separación de sus relaciones más significativas (familia, escuela, amigos, mascotas y juguetes, entre otras); se trata de un cambio de contexto.^{1,2} Aparecen nuevos referentes espaciales y temporales. Se observa una exigencia de un estado de adaptación, y en algunos casos sobre adaptación a situaciones tales como el aislamiento, maniobras invasivas, repetidas extracciones de sangre, punciones, biopsias y cirugías que pueden provocar cambios en la representación del cuerpo en estos pacientes pediátricos. Estos cambios corporales y el sufrimiento psíquico inherente son dos aspectos para evaluar y tener en cuenta por los equipos de atención, ya que pueden generar sentimientos de inferioridad frente a pares, tristeza y angustia que repercutirán en su autoestima y pueden ser, sobre todo en la adolescencia, factores que deriven en transgresiones y falta de adherencia al tratamiento.³

En el entorno familiar, la patología es una situación de alto impacto emocional, vulnerabilidad y desorganización. Desde el momento del diagnóstico, la familia deberá comenzar una etapa de adaptación. Aparecen dificultades relacionadas con el manejo del

niño enfermo, cambios en la rutina familiar y estados de angustia y ansiedad frente a esta nueva condición.^{4,5} Cuando una familia recibe la indicación de TH pediátrico como opción de tratamiento para un hijo, comienza una etapa a transitar que incluye variables distintivas en este proceso. La posibilidad de trasplante se convierte en el objetivo de los esfuerzos de la familia y del equipo médico.⁵ Es muy importante que el equipo de salud informe y trabaje con el niño y su familia acerca de las implicancias de un TH. Más que un punto de llegada, se ingresa a un nuevo estado, que requiere de controles médicos permanentes y toma de medicación de por vida. El trasplante no es la cura de la enfermedad. En el caso de los padres, en esta etapa pueden aparecer emociones como la culpa, síntomas depresivos, exacerbación de conflictos internos y dificultades para la toma de decisiones. Para acompañar a su hijo en este proceso, deberán ajustar respuestas y acomodarse emocionalmente a la enfermedad. Para el paciente, son muchos y variados los factores estresantes que pueden causar ansiedad, angustia, pérdida de autonomía, dolor, invalidez, miedos y fantasías; y pueden incluso causar cambios a nivel emocional, comportamental y cognitivo. En el abordaje de estos pacientes debemos incluir dos conceptos que a través de los años han ido tomando relevancia: prevención y resiliencia. Se entiende la resiliencia como la capacidad de adaptación positiva frente a circunstancias adversas y de riesgo.¹

Desde la prevención, se apunta a generar y fortalecer defensas adecuadas y un contexto facilitador que le permitan transitar la enfermedad con la menor comorbilidad psicológica posible. Es tarea del equipo médico brindar la información adecuada en forma veraz, clara y ajustada a la comprensión del niño durante la enfermedad. El procesamiento de dicha información y el trabajo psicoterapéutico sostenido colaborarán con la adherencia al tratamiento y su calidad de vida.

Por otro lado, se deben identificar los factores de riesgo y de protección propios. Dentro de los factores de protección, cabe mencionar la autoestima, la contención por parte de grupos de referencia, las relaciones vinculares y el manejo de la información por parte de los padres y equipo tratante. Estos factores facilitan el proceso de cada paciente de percibir y afrontar las situaciones de riesgo.

Nuestra intervención apunta a la detección temprana de dificultades o su posible abordaje una vez ya instaladas. Intentamos acompañar al NNyA y su familia durante este arduo proceso, detectando el punto de urgencia y sufrimiento, y ofreciendo estrategias y recursos para aliviar el impacto emocional frente al diagnóstico y tratamiento.

Aspectos sociales

El abordaje social de los pacientes pediátricos o adolescentes con enfermedades crónicas supone la realización de acciones tendientes a proteger sus derechos, sobre todo en lo que respecta a:

- Acceso a la atención médica y adherencia al tratamiento.
- Consideración de sus necesidades especiales.
- Continuidad en el sistema educativo.
- Libre expresión, información y participación del paciente en los asuntos que les incumben.

Para ello, los equipos de salud y el Estado representado en sus organismos cuentan con herramientas adecuadas.

Acceso a la atención médica y adherencia al tratamiento

La Ley Nacional 26061 y la Ley 114 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires establecen el deber de comunicar situaciones donde se encuentren afectados los derechos del NNyA que se atiendan en los efectores de salud. Los equipos de salud que detecten adultos responsables que no adhieran a tratamientos indicados, como parte de entornos negligentes de cuidado o malos tratos, deberán informarlos a los organismos pertinentes según su lugar de atención.

Puede ser relevante realizar un sondeo acerca de los condicionamientos para el acceso y la adherencia a las indicaciones del equipo:

- Identificación de los adultos responsables del cuidado (formalidad, exclusividad y alternancia).
- Vías de acceso a la medicación (gestión, burocracia y posibilidad de compra).
- Responsable del control de dosis, horarios, reserva en casa y lugar de acopio.
- Claridad en las indicaciones (escritura y conceptos utilizados).
- Negativas explícitas a tomar medicación y razones manifiestas.
- Existencia de otros enfermos crónicos en el hogar con toma de medicación crónica y antecedentes familiares de no adherencia.
- Creencias religiosas que puedan incidir en

la forma de comprender el proceso de salud, enfermedad y atención.

En caso de detectar condicionamientos sociales, puede activarse la articulación interinstitucional e interdisciplinaria que busque reducir los condicionantes detectados. Ejemplos de ellos son la incorporación de un trabajador social del organismo público o la entidad financiadora, promover la intervención de áreas sociales de su entorno más cercano, alertar al equipo tratante o identificar personas que puedan facilitar los procesos administrativos, realizar abordajes conjuntos y periódicos con otras disciplinas.

Continuidad en el sistema educativo

Los pacientes tienen derecho a mantener su educación. Por razones de salud, se ven imposibilitados de asistir con regularidad a una institución educativa en los niveles de la educación obligatoria, ya sea porque se encuentran en reposo domiciliario o porque están internados. La educación domiciliaria y hospitalaria en un contexto de reposo u hospitalización debe adaptarse a la rutina diaria de los NNyA hospitalizados, que incluye prácticas médicas, muchas veces subjetivantes.

Es un elemento central para reducir los efectos negativos derivados del aislamiento que produce la enfermedad.

Ser considerado en sus necesidades especiales

Muchos de los pacientes presentarán padecimientos cuyas secuelas son consideradas como una discapacidad y algunos también recibirán la indicación de trasplante. En estos casos, la gestión del certificado único de discapacidad (CUD)⁶ y la credencial de trasplante son herramientas para acceder a una mayor protección social.

El CUD es un documento público y válido en todo el país que permite ejercer los derechos y acceder a las prestaciones previstas en las leyes nacionales. Su tramitación es voluntaria y gratuita.

Los derechos establecidos son: cobertura del 100 % en las prestaciones de rehabilitación (medicamentos, equipamiento, tratamientos) que requiera el paciente, en relación con lo que fue certificado como discapacidad; traslados gratuitos en el transporte público terrestre; ayuda escolar anual por hijo con discapacidad; asignación familiar por hijo con discapacidad y libre elección

del paciente del centro de trasplante habilitado en el que recibirá atención (Ley 24193, decreto/95 Art 16).

La credencial de trasplante se crea a instancias de la Ley de Protección Integral y sirve para acreditar la condición de beneficiario del sistema. Los beneficios más importantes son:

- La cobertura del 100 % en la provisión de medicamentos, estudios diagnósticos y prácticas de atención de su estado de salud de todas aquellas patologías que tengan relación directa o indirecta con el trasplante (obras sociales enmarcadas en las leyes 23660 y 23661, las del Poder Judicial de la Nación, de Dirección de Ayuda Social para el Personal del Congreso de la Nación y las que brinden atención al personal de las universidades, las empresas de medicina prepaga y todos aquellos agentes que brinden servicios médicos asistenciales a sus afiliados independientemente de la figura jurídica).⁷⁻¹⁰
- El otorgamiento de los pasajes de transporte.
- La adopción de medidas que faciliten el acceso a una adecuada vivienda o su adaptación.
- El otorgamiento de una asignación mensual no contributiva (en algunos casos).

La libre expresión, información y participación en los asuntos que les incumben

La autonomía progresiva y participación directa son dos de los cuatro principios rectores que deben guiar la interpretación de normas relacionadas con NNyA establecidos por la Convención de los Derechos del Niño.

La autonomía progresiva es la habilidad para comprender la información, aplicarla, definir alternativas de actuación y, por último, tomar decisiones. Esta capacidad se desarrolla de manera diferente en cada persona según el contexto en el que habita, los recursos con los que cuenta (materiales, intelectuales y sociales) y sus características individuales.

La participación directa, supone eliminar la sustitución de la voluntad derivada de la intervención exclusiva de los o las representantes en los procesos de toma de decisiones que involucren NNyA.

El Código Civil y Comercial interpreta, respecto al cuidado de la salud, que a partir de los 16 años los y las adolescentes tienen los mismos derechos que un adulto para tomar las decisiones atinentes al cuidado de su propio cuerpo. Los menores de 13 años ejercen sus derechos a través de sus representantes legales. Entre los

13 y 16 años, podrán otorgar consentimiento de manera autónoma solo para las prácticas que no supongan un riesgo grave para la salud, la vida o la integridad.^{11,12}

Con base en lo expuesto, desde la perspectiva psicológica y social, uno de los objetivos de los profesionales de los equipos multidisciplinares de atención de estos NNyA es ayudarlos a tener un desarrollo saludable dentro del marco que la enfermedad les impone. Sostenemos que la inclusión del médico pediatra en programas de atención integral redundaría en un beneficio en el tratamiento de estos pacientes con EHC.

Recomendaciones

- En el abordaje de estos pacientes debemos trabajar sobre medidas de prevención para generar y fortalecer defensas adecuadas y un contexto facilitador que le permitan transitar la enfermedad y detectar características de resiliencia.
- Un trabajo psicoterapéutico sostenido, en caso de ser necesario, colaborará con la adherencia al tratamiento y su calidad de vida.
- Proteger los derechos de los NNyA, priorizando el acceso a la atención médica y adherencia al tratamiento, considerar sus necesidades especiales, la continuidad en el sistema educativo y favorecer la libre expresión, información y participación del paciente en los asuntos que les incumben.
- El certificado único de discapacidad y la credencial de trasplante son herramientas fundamentales para acceder a una mayor protección social.

REFERENCIAS

1. Kern de Castro E, Moreno-Jiménez B. Resiliencia en niños enfermos crónicos: aspectos teóricos. *Psicol Estud.* 2007; 12(1):81-6.
2. Fernández-Castillo A, López-Naranjo I. Transmisión de emociones; miedo y estrés infantil por hospitalización. *Int J Clin Health Psychol.* 2006; 6(3):631-45.
3. Grau G, Fernández Hawrylak M. Familia y enfermedad crónica hepática. *Anales Sis San Navarra.* 2010; 33(2):203-12.
4. Quesada Conde AB, Justicia Díaz MD, Romero López M, García Berbén MT. La enfermedad crónica infantil. Repercusiones emocionales en el paciente y en la familia. *INFAD.* 2014; 4(1):569-76.
5. Raimbault G. El sostén psicológico del niño crónicamente enfermo y su familia: Aspectos éticos. *Cuadernos del niño.* 1994; 2(4):26-30.
6. Argentina. Buenos Aires Ciudad. Certificado de Discapacidad: Otorgamiento y renovación. [Acceso: 17 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.buenosaires.gob.ar/tramites/certificado-de-discapacidad>
7. Ley N° 26.061 Protección integral de los derechos de las niñas, niños y adolescentes. Boletín Oficial. Buenos Aires, 26 de octubre de 2005.

8. Ley N° 26.928 Decreto 2266/2015. Protección Integral para Personas Trasplantadas. Buenos Aires, 2 de noviembre de 2015.
9. Ley J N° 114 Protección integral de los derechos de niños, niñas y adolescentes de la Ciudad de Buenos Aires. Boletín Oficial de la Ciudad de Buenos Aires. Buenos Aires, 03 de febrero de 1999.
10. Ley N° 24193 Trasplantes de órganos y materiales anatómicos. Boletín Oficial. Buenos Aires, 26 de abril de 1993.
11. Ley N° 27.447 Trasplante de órganos, tejidos y células. Boletín Oficial. Buenos Aires, 26 de julio de 2018.
12. Navarrete SA. Lineamientos sobre Derechos y Acceso de adolescentes al sistema de salud. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2015.

ADOLESCENCIA Y TRANSICIÓN

La transición es el pasaje planificado de los adolescentes o adultos jóvenes con enfermedades crónicas de un sistema de atención pediátrico a uno de adultos; está rodeada de una serie de cambios y desafíos físicos, emocionales, sociales y cognitivos, muchos de ellos fisiológicos. La presencia de una enfermedad crónica en general y de algunas enfermedades hepatobiliares en particular, representa un desafío adicional. Un proceso de transición satisfactorio debería crear adultos jóvenes independientes que sean capaces de vivir de forma autónoma y en equilibrio con su condición crónica y de tomar decisiones informadas sobre su salud futura. Es necesario prestar especial atención a los pacientes jóvenes con necesidades de aprendizaje adicionales debido a una enfermedad hepática o asociados a ella, en los que el proceso de transición podría ser aún más difícil y requiere vías específicamente planificadas.¹

El panorama sobre el modelo de transición en nuestro país es muy dispar, desde hospitales pediátricos que dejan de atender niños a partir de los 14 años y otros que lo hacen hasta los 18 años, hasta hospitales generales que tienen la posibilidad de acompañar a estos pacientes a lo largo de su vida. Evitar que los jóvenes se pierdan en la transferencia entre los servicios de salud pediátricos y los de adultos propone un gran desafío. La incorporación de un programa de transición eficaz en el modelo de atención requiere de un esfuerzo integrado y multidisciplinario.² Los problemas relacionados con el tratamiento de algunas enfermedades hepatobiliares (no adherencia a la medicación y/o efectos secundarios de esta), así como el establecimiento de un estilo de vida saludable deben ser discutidos con los pacientes y su familia a intervalos regulares, e incluir la propuesta de un modelo de atención similar a la que llevan a cabo equipos de adolescencia con consultas individuales. Temas tales como la sexualidad responsable (p. ej.: el posible contagio en caso de infecciones crónicas, los embarazos no planificados y los métodos anticonceptivos), la necesidad de inmunizaciones de rutina (p. ej.: las vacunas contra las hepatitis virales A y B, y el virus del papiloma humano), el sobrepeso, el uso de drogas recreativas y el consumo excesivo de alcohol, también deben abordarse en una etapa temprana a fin de reducir al mínimo las posibles

lesiones hepatotóxicas adicionales.

Los hepatólogos de adultos deben estar familiarizados con las consecuencias a largo plazo de la enfermedad hepática crónica infantil, y prestar especial atención a:

- Los efectos del embarazo, la lactancia y las enfermedades asociadas a la exacerbación de una enfermedad hepática crónica específica y los efectos de una EHC y su tratamiento sobre el embarazo y la lactancia.
- La enfermedad de hígado graso y los efectos del alcohol durante la vida adulta.
- La vigilancia de los cambios neoplásicos y otras enfermedades asociadas (p. ej.: enfermedades autoinmunes).
- Los efectos y/o complicaciones a largo plazo de algunos tratamientos crónicos en los pacientes y/o su descendencia.

Además de la edad cronológica, se recomienda tener en cuenta el desarrollo mental y físico, la actividad de la enfermedad, los conocimientos sobre la salud, la autonomía en el tratamiento de la enfermedad y la situación socioeconómica familiar. Es necesario analizar cómo es el vínculo familiar y cómo enfrentaron la enfermedad y su seguimiento. que es particular de cada familia, para comenzar con el proceso de transición.³ Los equipos pediátricos deben comenzar la preparación de la transición mucho antes del traslado planificado, preferiblemente ya en la adolescencia temprana (12-14 años), o al menos 3 años antes del traslado final, siempre que sea posible durante una fase estable de la enfermedad. Se incluirán intervenciones educativas destinadas a ayudar a los pacientes a comprender su enfermedad, las razones del tratamiento, el origen de los síntomas y las estrategias de seguimiento. Se ha demostrado que un programa de capacitación, en especial en las primeras etapas, es propicio para una transición satisfactoria.⁴

Un reto para los profesionales de la salud es cómo medir las habilidades de autonomía y responsabilidad de los jóvenes en transición; para ello contamos en Argentina desde el año 2017 con la validación del Cuestionario de evaluación de preparación para la transición (TRAQ, por su sigla en inglés) para evaluar las destrezas de los adolescentes en seguimiento.⁵ El puntaje final obtenido se divide por 20 y el resultado comprenderá de 1 a 5; con 5 como el nivel de

mayor grado de autonomía y preparación. Este instrumento permite la reevaluación por períodos de 6 a 12 meses, según lo determine el médico tratante y posibilita trabajar con el paciente y la familia sobre las áreas en las que muestren mayores dificultades. No existe un puntaje óptimo para tomar la decisión del pasaje a adultos, el resultado es un dato que suma a la evaluación global de la enfermedad del paciente, la visión del propio paciente, del médico y de su familia.

Desde etapas tempranas se debe informar a los pacientes sobre los pasos a seguir según el plan de transición de acuerdo a las posibilidades del equipo médico tratante. Lo ideal es que la fase de preparación vaya seguida de una serie de visitas en clínicas conjuntas (en presencia de hepatólogos pediátricos y de adultos), o alternando entre los centros de atención de adultos y de pediatría a lo largo de 12 meses. Tras una nueva evaluación de la viabilidad de la transición, debe planificarse la visita pediátrica final sin los padres, preferentemente alrededor de los 18 años, y, en cualquier caso, no más tarde de los 25 años de edad. Cuando un adolescente no está preparado, se debe repetir la evaluación de la viabilidad de la transición hasta asegurarse de que está bien preparado, aunque algunos jóvenes tal vez nunca alcancen plenamente este nivel de independencia.⁶ La decisión final de cuándo un paciente está listo para ese pasaje tiene que ser consensuada entre el paciente, la familia y el médico tratante, ya que es una decisión compartida.⁷

Recomendaciones

- Además de la edad cronológica, se deben tener en cuenta el desarrollo mental y físico, la actividad de la enfermedad, los conocimientos sobre la salud, la autonomía en el tratamiento de la enfermedad y la situación socioeconómica familiar.
- Comenzar la preparación de la transición en la adolescencia temprana o al menos 3 años antes del traslado final.
- Utilizar herramientas validadas para medir las habilidades de autonomía y responsabilidad de los jóvenes en transición (cuestionario TRAQ).
- La fase de preparación debería ir seguida de una serie de visitas en clínicas conjuntas o alternando entre los centros de atención de adultos y de pediatría a lo largo de 12 meses.

REFERENCIAS

1. Dhawan A, Samyn M, Joshi D. Young adults with paediatric liver disease: future challenges. *Arch Dis Child*. 2017; 102(1):8-9.
2. de Silva PSA, Fishman LN. The Transition of the Gastrointestinal Patient from Pediatric to Adult Care. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64(3):707-20.
3. Brooks AJ, Smith PJ, Cohen R, Collins P, et al. UK guideline on transition of adolescents and young persons with chronic digestive diseases from paediatric to adult care. *Gut*. 2017; 66(6):988-1000.
4. Vajro P, Fischler B, Burra P, Debray D, et al. The Health Care Transition of Youth With Liver Disease Into the Adult Health System: Position Paper From ESPGHAN and EASL. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66(6):976-90.
5. González F, Roizen M, Rodríguez Celin M de LM, De Cunto C, et al. Validación español-argentina del cuestionario de transición a la atención médica del adulto en adolescentes con enfermedades crónicas. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(1):18-27.
6. Dwyer-Matzky K, Blatt A, Asselin BL, Wood DL. Lack of Preparedness for Pediatric to Adult-Oriented Health Care Transition in Hospitalized Adolescents and Young Adults. *Acad Pediatr*. 2018; 18(1):102-10.
7. Hald M, Carlsen K, Nordgaard-Lassen I, Wewer V. Challenges and obstacles in the transition process through the eyes of the gastroenterologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 31(4):486-93.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACTH: adrenocorticotrofina	IgA: inmunoglobulina A
ALT: alanina aminotransferasa	IGF-BP3*: proteína de unión a la inmunoglobulina 3
BBNS: betabloqueantes no selectivos	IGF-I*: factor de crecimiento similar a la insulina
BVS: Biblioteca Virtual de Salud	IgG: inmunoglobulina G
CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires	IgG4: inmunoglobulina G de tipo 4
CBG*: globulina de unión a corticosteroides	IM: intramuscular
CEP: colangitis esclerosante primaria	IRA: insuficiencia renal aguda
CIA: Club Internacional de Ascitis	kPa: kilopascales
CMV: citomegalovirus	KPC: <i>Klebsiella</i> productora de carbapenemasas
CNI: Calendario Nacional de Inmunizaciones	mPAP: presión arterial pulmonar media
CU: colitis ulcerosa	MARS*: sistema de <i>Molecular Adsorbents Recirculation System</i>
CUD: certificado único de discapacidad	NNyA: niños, niñas y adolescentes
DCEI: Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles	OH: osteodistrofia hepática
DLG: dieta libre de gluten	ON: óxido nítrico
DMO: densidad mineral ósea	PAI: pancreatitis autoinmune
DPS: derivación porto-sistémica	PBE: peritonitis bacteriana espontánea
DXA*: densitometría ósea	PCR*: reacción en cadena de la polimerasa
EBV VCA*: virus Epstein Barr, anticápside viral	PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar
EC: enfermedad celíaca	RIN: razón internacional normalizada
ED: endoscopia digestiva	RMN: resonancia magnética nuclear
EH: elastografía hepática	SAMR: <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente
EH: encefalopatía hepática	SaO ₂ : oximetría de pulso
EHC: enfermedad hepática crónica	SHP: síndrome hepatopulmonar
EHM: encefalopatía hepática mínima	SHR: síndrome hepatorenal
EII: enfermedad inflamatoria intestinal	SPAD*: diálisis con albúmina de paso único
EVR: enterococo vancomicino resistente	TBG*: proteína transportadora de la hormona tiroidea
FAL: fosfatasa alcalina	TC: tomografía computada
FQ: fibrosis quística	TCL: triglicéridos de cadena larga
GAPA: gradiente de albúmina entre el plasma y el líquido ascítico	TCM: triglicéridos de cadena media
GGT: gamma glutamiltransferasa	TH: trasplante hepático
GPVH: gradiente de presión venoso hepático	TIPS*: Derivación portosistémica intrahepática transyugular
HAI: hepatitis autoinmune	TP: tiempo de protrombina
Hb: hemoglobina	TRAQ*: Cuestionario de evaluación de preparación para la transición
HC: hormona de crecimiento	VCA: anticápside viral
HLA*: antígenos leucocitarios humanos	VPH: virus del papiloma humano
HP: hipertensión portal	25-HOD: 25-hidroxi vitamina D
HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa	
HPP: hipertensión portopulmonar	
HTLV*: virus linfotrópico T humano	

Nota: las que llevan asterisco (*) corresponden a siglas en inglés