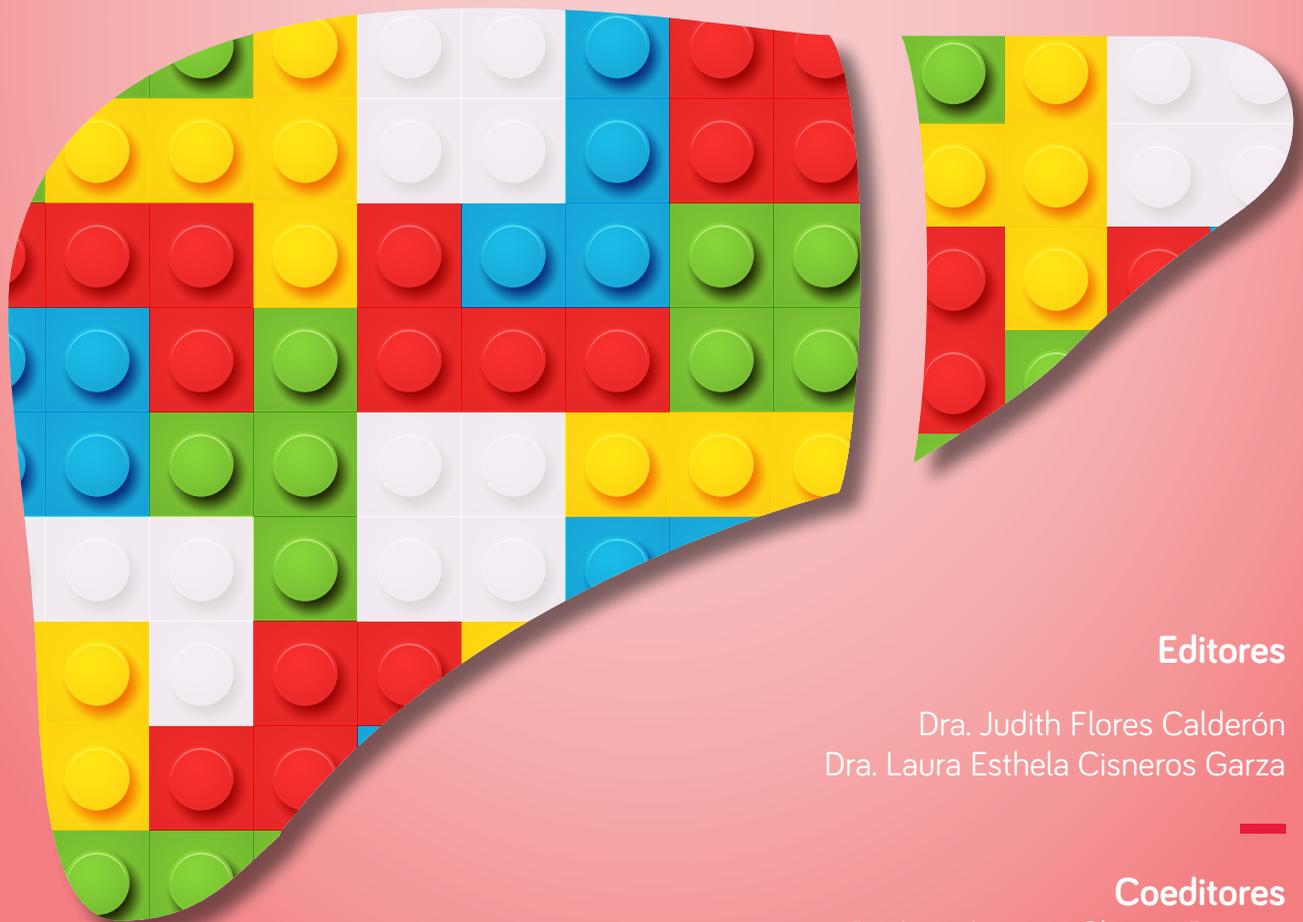




# Complicaciones de la cirrosis hepática en pediatría



## Editores

Dra. Judith Flores Calderón  
Dra. Laura Esthela Cisneros Garza

---

## Coeditores

Dr. José Antonio Chávez Barrera  
Dr. Rodrigo Vázquez Frías





# Complicaciones de la cirrosis hepática en pediatría

Conacyt  
Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas  
Registro: 1900019



Dra. Judith Flores Calderón  
Dra. Laura Esthela Cisneros Garza  
Dr. José Antonio Chávez Barrera  
Dr. Rodrigo Vázquez Frias

*Complicaciones de la cirrosis hepática en pediatría*

Es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Hepatología, A.C.  
Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.

1ª edición, 2021

D.R. © Asociación Mexicana de Hepatología, A.C.  
Av. Periférico Sur #4349, interior 16. C.P. 14210  
Colonia Jardines de la Montaña.  
Delegación Tlalpan, Ciudad de México.

Teléfonos y fax: (52) (55) 6811-5170 y 71.  
<http://hepatología.org.mx>

**ISBN: 978-607-99125-5-0**

Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Hepatología, A.C., por Editorial Arquitónica.

Todos los derechos reservados. Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los titulares del copyright y bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción parcial o total de la obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reproducción y el tratamiento informático, así como la reproducción de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamos públicos.

Impreso en México / *Printed in México*



# Complicaciones de la cirrosis hepática en pediatría

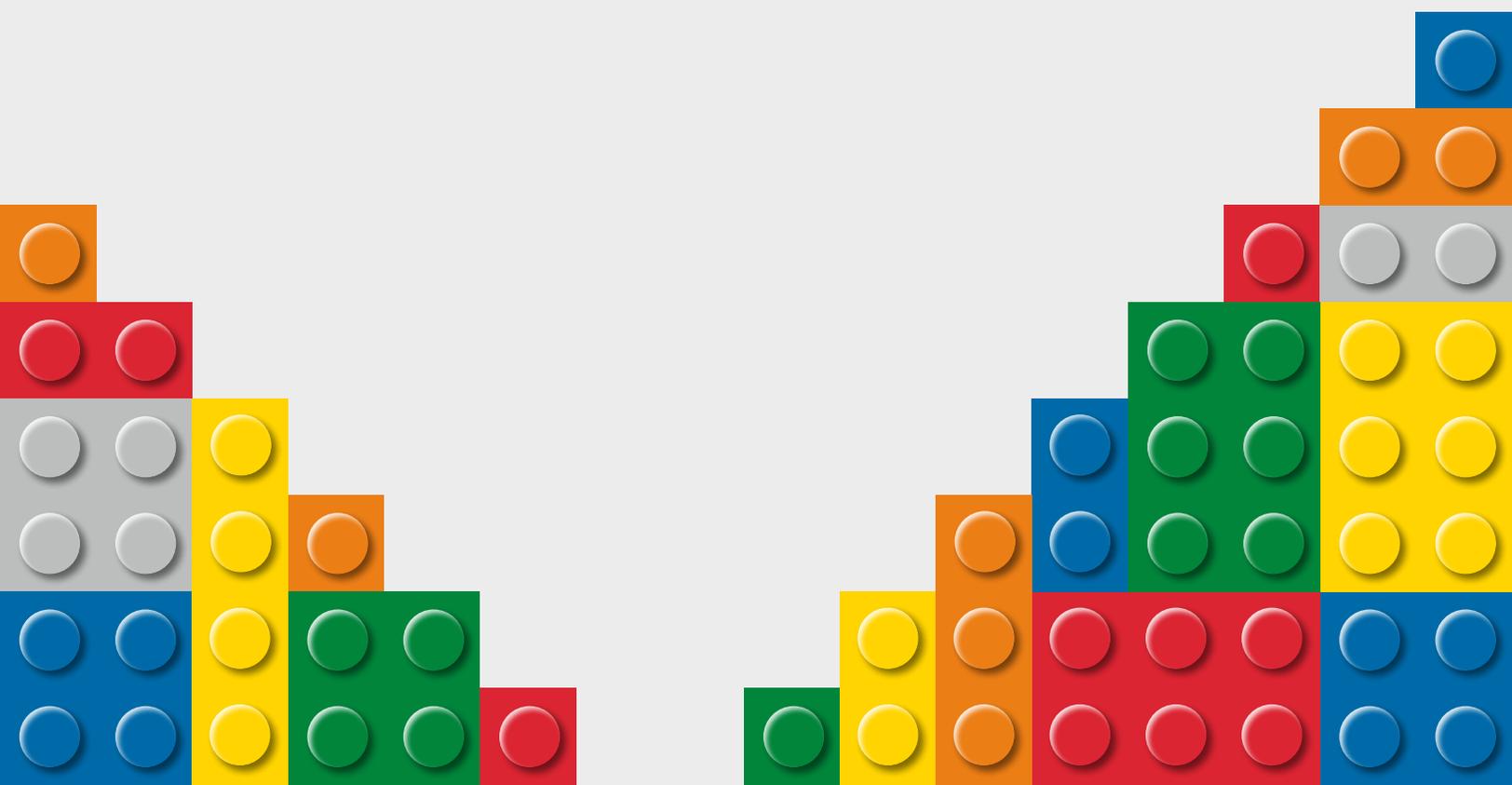
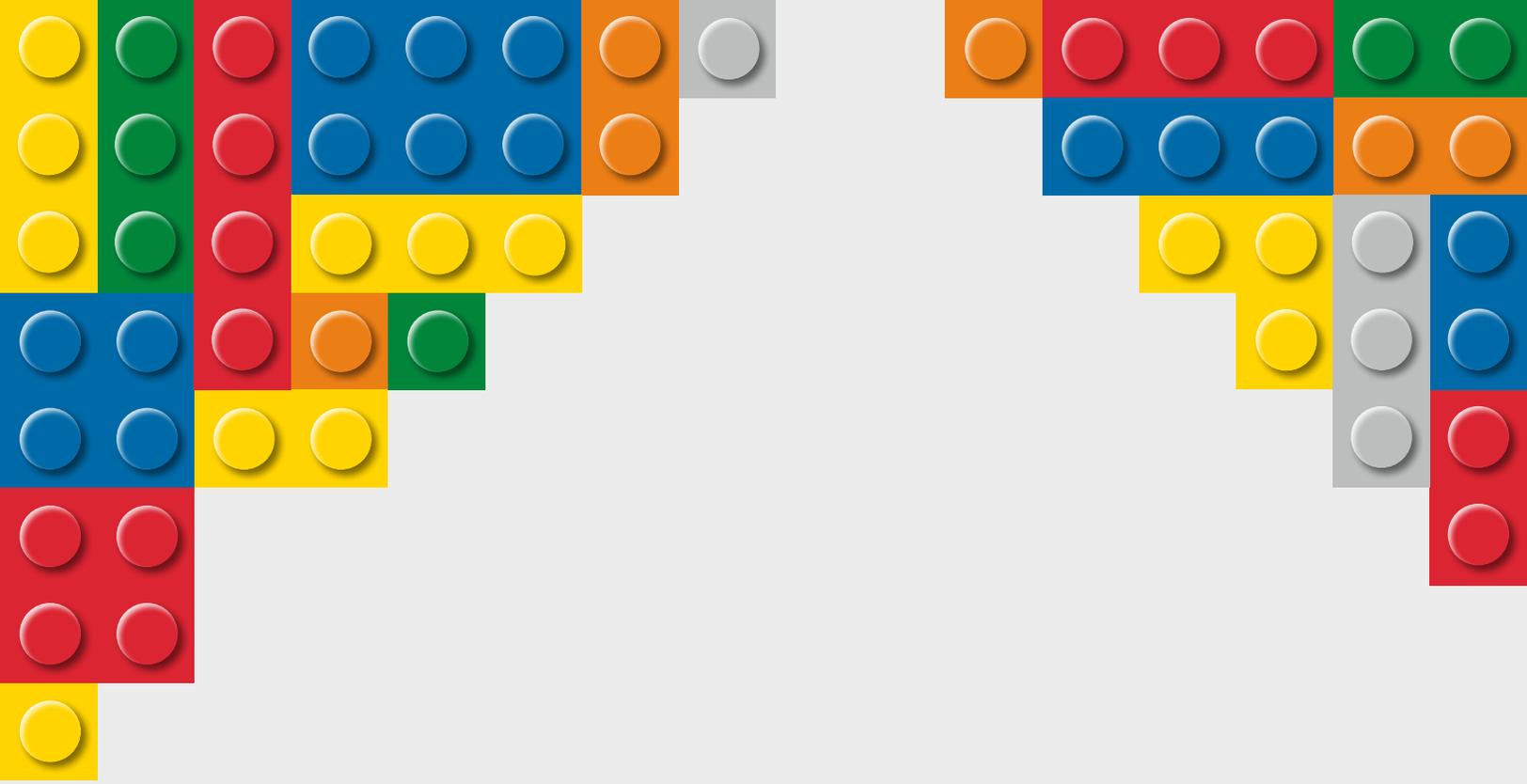


## **Editores**

Dra. Judith Flores Calderón  
Dra. Laura Esthela Cisneros Garza

## **Coeditores**

Dr. José Antonio Chávez Barrera  
Dr. Rodrigo Vázquez Frías



# Prólogo

Los grandes resultados siempre son producto de los grandes esfuerzos, y para muestra esta obra, *Manejo de las complicaciones en cirrosis hepática en pediatría*, que surge como un faro de luz en la literatura médica.

Si bien no es la primera obra que versa sobre este tema, sí es una de las más completas, llevada con extremo rigor científico por sus autores, grandes hepatólogos y gastroenterólogos pediatras de comprobada experiencia clínica y en el campo de la investigación, quienes nos llevarán de la mano durante ocho apasionantes capítulos como si de una guía de la A a la Z se tratase.

Como en toda obra didáctica, primero veremos las generalidades de la cirrosis hepática en los infantes, su génesis, los abordajes diagnósticos, así como los estudios y evaluaciones que *a priori* se deben realizar a los pacientes pediátricos.

En el capítulo 2 se abordan las alteraciones nutricionales como una gran base del desarrollo humano y pilar fundamental de cualquier diagnóstico pediátrico, y el manejo recomendado según las buenas prácticas.

La encefalopatía hepática, su clasificación, factores precipitantes, el tratamiento farmacológico y los tratamientos preventivos en etapas tempranas serán tratados en el capítulo tercero de esta obra.

Otra de las complicaciones principales se relaciona con el sangrado por hipertensión portal. Así, en el capítulo cuarto nos instruirán acerca de las alteraciones en la coagulación, el tratamiento médico, el endoscópico, el radiológico o el quirúrgico para la hipertensión portal.

Los procesos patológicos físicos y químicos que tienen lugar en el ámbito hepatorenal, la clasificación, la fisiología, así como el tratamiento del síndrome hepatorenal en niños y las terapias de hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemofiltración, hemodiafiltración, MARS y trasplante renal, todas englobadas en las terapias de reemplazo renal, serán tema de la quinta unidad.

Se tratarán también los conceptos y diferencias entre el síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar, su diagnóstico, el manejo, así como los resultados arrojados por los diversos escenarios clínicos.

Los últimos dos temas de este completísimo compendio tratarán cuestiones relacionadas con infecciones y complicaciones del paciente pediátrico con cirrosis, si bien no son todas de las que se tiene noticia, sí las más comunes e importantes. El diagnóstico y su manejo serán el hilo conductor de cada uno de los temas.

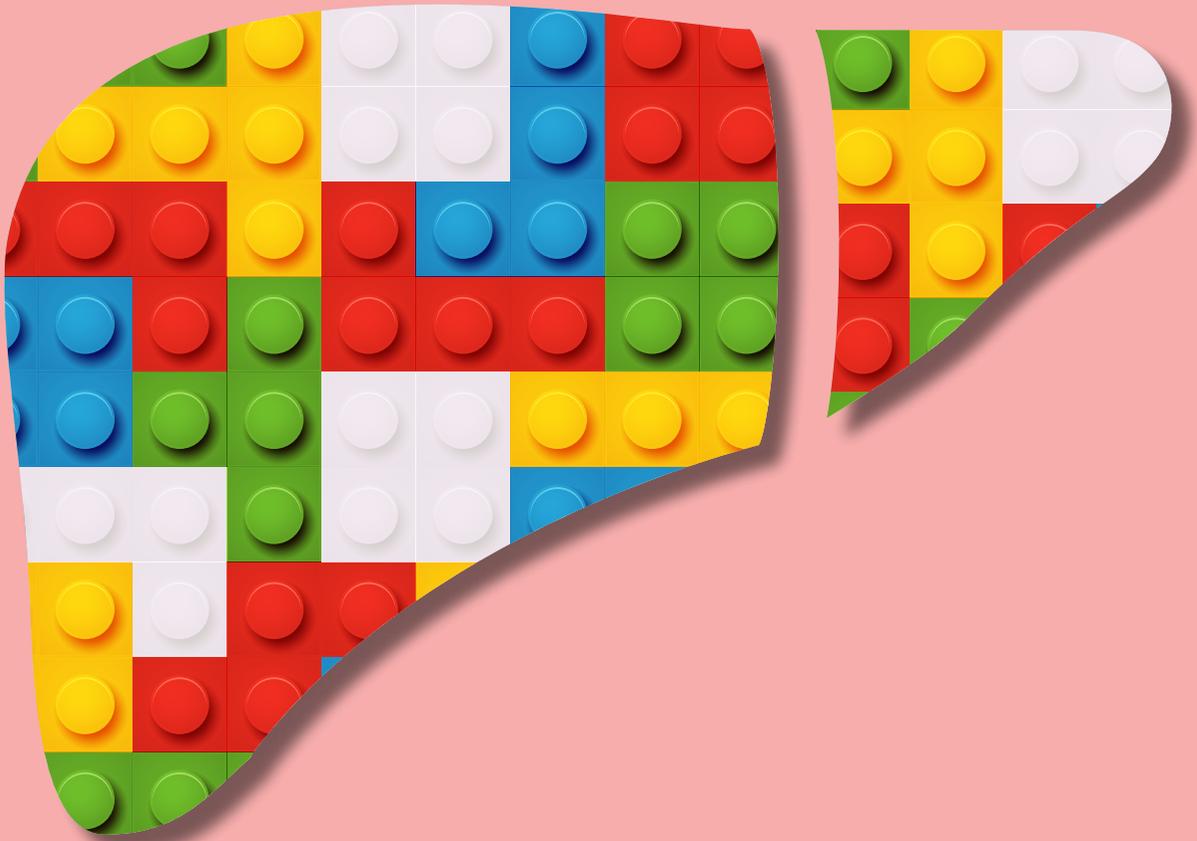
Ha sido largo el camino para lograr una obra de esta envergadura. Ha requerido un gran esfuerzo y la opinión, como ya lo mencionamos, de importantes figuras. Estamos seguros en la Asociación Mexicana de Hepatología de que esta obra no solo ayudará a los especialistas, sino a todo aquel que esté interesado en esta materia.

Hoy, al sacar a la luz esta publicación, seguimos reafirmando nuestra trascendencia y con esto reiteramos nuestra gratitud a los colaboradores y a usted, estimado lector.

Atentamente

Dra. Laura E. Cisneros Garza  
Presidenta de la Asociación Mexicana de Hepatología





## Mesa Directiva

### Presidenta

Dra. Laura Esthela Cisneros Garza  
Hospital Christus Muguerza  
Alta Especialidad  
Monterrey, Nuevo León

### Tesorera

Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez  
Centro Médico Nacional 20 de  
Noviembre ISSSTE,  
Ciudad de México

### Relaciones Internacionales

Dr. Ignacio Aiza Haddad  
Hospitales Ángeles Lomas,  
Ciudad de México

### Vicepresidenta

Dra. Rosalba Moreno Alcantar  
Centro Médico Nacional Siglo XXI,  
Ciudad de México

### Protesorera

Dra. Eira Cerda Reyes  
Hospital Central Militar,  
Ciudad de México

### Vocal

Dra. Nayelli Cointa Flores García  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición "Salvador Zubirán",  
Ciudad de México

### Secretario

Dr. Mauricio Castillo Barradas  
Hospital de Especialidades  
"Dr. Antonio Fraga Mouret". Centro  
Médico Nacional La Raza IMSS,  
Ciudad de México

### Secretaria de Actas

Dra. María Fátima Higuera-de la Tijera  
Hospital General de México,  
Ciudad de México

### Vocal

Dr. Daniel Erasmo Meléndez Mena  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
IMSS, Puebla, Puebla

### Relaciones Nacionales

Dra. María Saraí González Huevo  
Centro Médico ISSEM y M,  
Toluca, Estado de México

### Comité Científico

Dr. José Luis Pérez-Hernández  
Hospital General de México,  
Ciudad de México

## Editores

### Dra. Laura Esthela Cisneros Garza

Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Hepatología,  
Doctorado en Medicina con Especialidad en Hepatología  
UANL, Hospital Christus Muguerza  
Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León.  
Presidenta de la Asociación Mexicana de Hepatología.

### Dra. Judith Flores Calderón

Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y  
Hepatología Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría.  
"Dr. Silvestre Frenk Freund",  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

## Coeditores

### Dr. José Antonio Chávez Barrera

Gastroenterólogo Pediatra. Jefe del Servicio de  
Gastroenterología Pediátrica UMAE Hospital General  
"Dr. Gaudencio González Garza",  
Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS.

### Dr. Rodrigo Vázquez Frias

Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Maestría y  
Doctorado en Ciencias Médicas. Hospital Infantil de México  
"Federico Gómez". Instituto Nacional de Salud.  
Profesor de Pediatría, UNAM.

## Autores

### **Dra. Judith Flores Calderón**

Gastroenteróloga y Hepatóloga Peditra.  
Exjefa del Departamento de Gastroenterología Pediátrica.  
UMAE Hospital de Pediatría. "Dr Silvestre Frenk Freund",  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

### **Dra. Fátima Azereth Reynoso Zarzosa**

Gastroenteróloga Peditra.  
Adscrita al Servicio de Gastroenterología Pediátrica  
en el Hospital Universitario de Puebla, BUAP;  
Hospital Ángeles Puebla.

### **Dra. Dennis Lorena Martínez Bejarano**

Gastroenteróloga Peditra.  
Hospital Ángeles Chihuahua.

### **Dr. Roberto Carlos Ortiz Galván**

Cirujano Peditra y de Trasplantes.  
Coordinador de Programas Médicos. Coordinación  
Nacional de Trasplantes del IMSS.

### **Dra. Alejandra Consuelo Sánchez**

Gastroenteróloga Peditra. Departamento de  
Gastroenterología y Nutrición. Directora de la Clínica  
de Hepatopatías del Hospital Infantil de México  
"Federico Gómez". Instituto Nacional de Salud.

### **M en C Magali Reyes Apodaca**

Adscrita al equipo de investigación en Gastroenterología  
y Nutrición Pediátrica del Hospital Infantil de México  
"Federico Gómez". Instituto Nacional de Salud.

### **Dra. Martha Paola Sánchez Soto**

Gastroenteróloga Peditra.  
Hospital Star Médica, Qro. Hospital de Especialidades del  
Niño y la Mujer "Dr. Felipe Núñez Lara", Querétaro, Qro.

### **Dra. Renata Ivonne Alcántara García**

Gastroenteróloga Peditra.  
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío,  
León, Gto.

### **Dra. Flora Elva Zárate Mondragón**

Gastroenteróloga Peditra.  
Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas  
Instituto Nacional de Pediatría.

### **Dra. Sindy Ledesma Ramírez**

Gastroenteróloga Peditra.  
UMAE Hospital Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. Profesor UNAM.

### **Dr. David Espinosa Saavedra**

Gastroenterólogo Peditra. Endoscopia Terapéutica.  
UMAE Hospital Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

### **Dra. Beatriz González Ortiz**

Jefa del Departamento de Gastroenterología Pediátrica.  
UMAE Hospital Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. Maestría en  
Ciencias Médicas. Profesor UNAM.

### **Dr. Jorge Alberto Macías Flores**

Jefe del Servicio de Gastroenterología.  
Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, México.

### **Dra. Idalia Aracely Cura Esquivel**

Gastroenteróloga Peditra y profesora  
del Departamento de Pediatría. Hospital Universitario  
"Dr. José Eleuterio González" y Facultad de Medicina.  
Universidad Autónoma de Nuevo León.

**Dr. José Miguel Hinojosa-Lezama**

Nefrólogo Pediatra. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Tecnológico de Monterrey. Centro Médico Zambrano Hellion, San Pedro Garza García, N. L.

**Dra. Guillermina Gómez Navarro**

Gastroenteróloga Pediatra.  
UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. IMSS.

**Dra. Elizabeth Hernández Chávez**

Gastroenteróloga y Hepatóloga Pediatra.  
UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. IMSS. Maestría en Nutrición Humana.

**Dr. Juan Rafael Zárate Guerrero**

Gastroenterólogo Pediatra.  
UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. IMSS.

**Dra. Miriam Sosa Arce**

Gastroenteróloga Pediatra.  
UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”  
Centro Médico Nacional, La Raza.

**Dr. José Antonio Chávez Barrera**

Jefe del Departamento de Gastroenterología Pediátrica.  
UMAE Hospital. UMAE Hospital General  
“Dr. Gaudencio González Garza”  
Centro Médico Nacional, La Raza. Profesor UNAM.

**Dra. Leticia del Pilar Bilbao Chávez**

Gastroenteróloga Pediatra.  
UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”  
Centro Médico Nacional, La Raza.

**Dra. Emma Valeria Estrada Arce**

Gastroenteróloga Pediatra.  
Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”.

**Dra. Laura Esther Flores Fong**

Jefa del Departamento de Gastroenterología Pediátrica.  
Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”.  
Profesor Titular Universidad de Guadalajara (UDG).

**Dra. Renata Águila Cano**

Gastroenteróloga Pediatra.  
Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”.

**Dr. Juan Carlos Lona Reyes**

Infectólogo Pediatra.  
Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”.

**Dr. Alfredo Larrosa Haro**

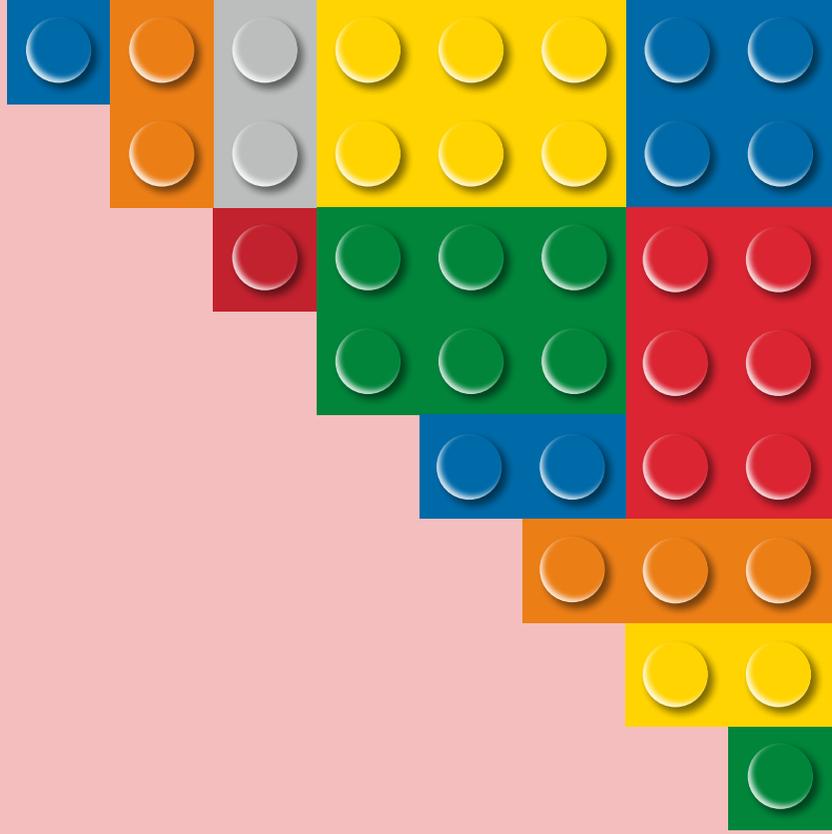
PhD. Gastroenterólogo Pediatra.  
Instituto de Nutrición Humana,  
Centro Universitario de Ciencias de la Salud,  
Universidad de Guadalajara (UDG).

**Dra. Érika Fabiola Hurtado López**

Gastroenteróloga Pediatra.  
UMAE Hospital de Pediatría.  
Centro Médico Nacional de Occidente. IMSS.  
Guadalajara, México.

**Dra. María del Carmen Rocío Macías Rosales**

Gastroenteróloga Pediatra.  
Servicio de Gastroenterología y Nutrición  
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional de Occidente.  
Guadalajara, México.



# Contenido

- Módulo I. GENERALIDADES, CAUSAS Y EVALUACIÓN DEL NIÑO CON CIRROSIS HEPÁTICA**
- Capítulo 1**
- 19 Generalidades y causas de la cirrosis hepática en niños  
Judith Flores Calderón, Fátima Azereth Reynoso Zarzosa, Dennis Lorena Martínez Bejarano
- Capítulo 2**
- 27 Abordaje, diagnóstico y estimación de la gravedad de la cirrosis hepática en niños  
Fátima Azereth Reynoso Zarzosa, Judith Flores Calderón, Dennis Lorena Martínez Bejarano
- Capítulo 3**
- 33 Estudios no invasivos de fibrosis y biopsia hepática para el diagnóstico de cirrosis  
Dennis Lorena Martínez Bejarano, Judith Flores Calderón, Fátima Azereth Reynoso Zarzosa
- Capítulo 4**
- 39 Indicaciones y evaluación del trasplante hepático en el niño con cirrosis  
Roberto Carlos Ortiz Galván
- Módulo II. NUTRICIÓN EN EL PACIENTE CIRRÓTICO**
- Capítulo 5**
- 47 Consideraciones nutricionales en el paciente pediátrico con cirrosis hepática  
Alejandra Consuelo Sánchez, Magali Reyes Apodaca
- Capítulo 6**
- 55 Manejo nutricional del paciente pediátrico con cirrosis hepática  
Magali Reyes Apodaca, Alejandra Consuelo Sánchez
- Módulo III. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA**
- Capítulo 7**
- 63 Encefalopatía hepática, clasificación y estudios para el diagnóstico  
Paola Sánchez Soto, Renata Ivonne Alcántara García, Flora Zárate Mondragón

		<b>Capítulo 8</b>
71		Factores precipitantes y prevención de la encefalopatía hepática Renata I. Alcántara García, Paola Sánchez Soto, Flora Zárate Mondragón
		<b>Capítulo 9</b>
77		Tratamiento de la encefalopatía hepática Flora Zárate Mondragón, Renata I. Alcántara García, Paola Sánchez Soto
<b>Módulo</b>	<b>IV.</b>	<b>ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN Y MANEJO DEL SANGRADO VARICEAL PORTAL</b>
		<b>Capítulo 10</b>
85		Alteraciones de la coagulación en cirrosis hepática Sindy Ledesma Ramírez
		<b>Capítulo 11</b>
93		Terapia endoscópica para el tratamiento del sangrado variceal David Espinosa Saavedra
		<b>Capítulo 12</b>
99		Terapia médica, radiológica y quirúrgica para la hipertensión portal Beatriz González Ortiz
<b>Módulo</b>	<b>V.</b>	<b>SÍNDROME HEPATORRENAL</b>
		<b>Capítulo 13</b>
107		Síndrome hepatorenal. Clasificación y criterios diagnósticos Jorge Alberto Macías Flores
		<b>Capítulo 14</b>
113		Fisiopatología y tratamiento del síndrome hepatorenal Idalia Aracely Cura Esquivel
		<b>Capítulo 15</b>
121		Prevención y tratamiento sustitutivo renal en la insuficiencia hepática José Miguel Hinojosa Lezama
<b>Módulo</b>	<b>VI.</b>	<b>SÍNDROME HEPATOPULMONAR E HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR</b>
		<b>Capítulo 16</b>
129		Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar: clasificación y diagnóstico diferencial Guillermina Gómez Navarro, Elizabeth Hernández Chávez, Juan Rafael Zárate Guerrero

- Capítulo 17**  
135 Tratamiento del síndrome hepatopulmonar  
Elizabeth Hernández Chávez, Guillermina Gómez Navarro,  
Juan Rafael Zárate Guerrero

- Capítulo 18**  
139 Tratamiento en hipertensión portopulmonar  
Juan Rafael Zárate Guerrero, Elizabeth Hernández Chávez,  
Guillermina Gómez Navarro

**Módulo VII. COLANGITIS E INFECCIONES ASOCIADAS EN EL PACIENTE CON CIRROSIS**

- Capítulo 19**  
147 Colangitis: diagnóstico y tratamiento  
José Antonio Chávez Barrera, Miriam Sosa Arce

- Capítulo 20**  
153 Recomendaciones para el manejo de infecciones asociadas a cirrosis  
Leticia del Pilar Bilbao Chávez

**Módulo VIII. ASCITIS Y PERITONITIS**

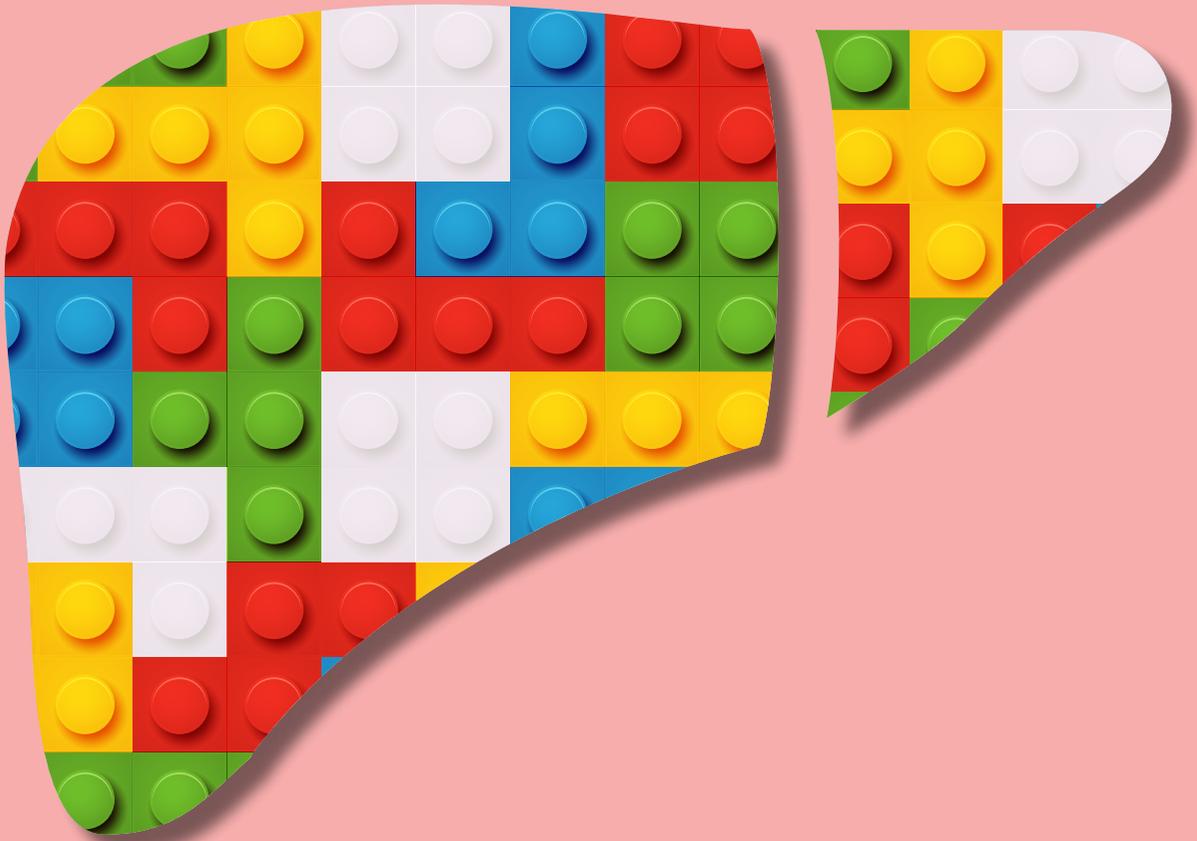
- Capítulo 21**  
159 Diagnóstico y manejo de la ascitis no complicada  
Emma Valeria Estrada Arce

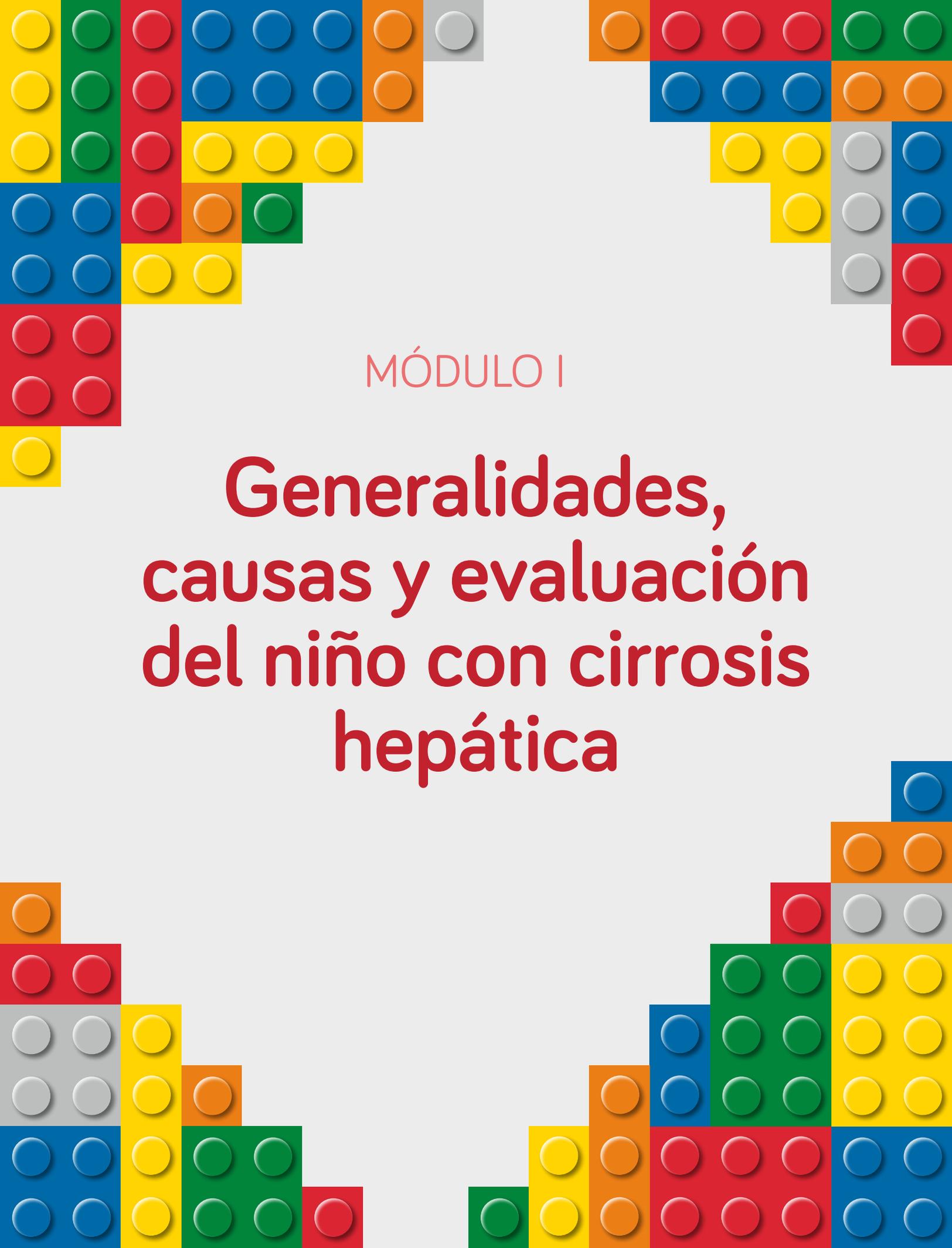
- Capítulo 22**  
165 Manejo de la ascitis refractaria en el niño cirrótico  
Laura Esther Flores Fong, Renata Águila Cano

- Capítulo 23**  
169 Manejo de la peritonitis bacteriana espontánea  
Juan Carlos Lona Reyes

**Módulo IX. COLESTASIS**

- Capítulo 24**  
177 Nutrición y enfermedad colestásica en lactantes  
Alfredo Larrosa Haro, Érika Fabiola Hurtado López,  
María del Carmen Rocío Macías Rosales





MÓDULO I

# Generalidades, causas y evaluación del niño con cirrosis hepática



# Generalidades y causas de la cirrosis hepática en niños

Judith Flores Calderón, Fátima Azereth Reynoso Zarzosa,  
Dennis Lorena Martínez Bejarano

---

La enfermedad hepática crónica (EHC) en niños es poco frecuente; sin embargo, dada su naturaleza progresiva hacia la cirrosis, su alta morbilidad y mortalidad es importante detectarla oportunamente.

## Definición

La cirrosis es la etapa final de una hepatopatía crónica de origen diverso y se define histológicamente como un proceso difuso en el que los lóbulos anatómicos normales son reemplazados por nódulos arquitectónicamente anormales separados por tejido fibroso, con pérdida de tejido hepático funcional. Habitualmente existe una historia de daño hepático previo, muchas veces inadvertido, que progresa y seguirá su curso hasta el desarrollo de falla hepática y muerte del paciente (1).

## Epidemiología

En México, las enfermedades hepáticas y la cirrosis hepática constituyen la 4ª causa de muerte en la población general. En la edad pediátrica, los registros de defunciones por enfermedades hepáticas varían según el grupo etario: en 2019 se reportó como la 15ª causa de muerte en niños menores de un 1 año de edad, la 12ª causa en niños de entre 1 y 4 años de edad, la 16ª entre los de 5 y 14 años. No existen registros específicos de cirrosis hepática en niños relacionados a su incidencia (2, 3).



## Clasificación

La cirrosis hepática se clasifica según su morfología en micronodular o macronodular, por los hallazgos histológicos (periportal, interlobular, biliar o mixta), y clínicamente en dos etapas, la compensada o la descompensada, que difieren en sus manifestaciones clínicas y pronóstico. En la etapa compensada, los pacientes suelen ser asintomáticos, estables y la hipertensión porta no tiene significancia clínica. En la etapa descompensada se manifiestan las complicaciones relacionadas a la hipertensión portal (HTP) -ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía hepática-y/o a la presencia de insuficiencia hepática (ictericia). En esta etapa, la gravedad de la enfermedad la determinan la hemorragia variceal recurrente, ascitis refractaria, hiponatremia y síndrome hepatorenal (4, 5).

La falla hepática aguda sobre crónica es una forma de presentación en la que existe una rápida descompensación hepática en un paciente con enfermedad hepática crónica debido a algún agente nocivo como infección por virus hepatotróficos (Virus A, B o E), infección bacteriana o drogas hepatotóxicas. Clínicamente se manifiesta con la

presencia de ascitis o encefalopatía dentro de un periodo de cuatro semanas, desarrollo de coagulopatía e incremento de las bilirrubinas totales. Estos casos suelen ser muy graves; se ha reportado que un score PELD >25.5 predice una mortalidad a tres meses, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 83.3% (6).

## Etiología

Las causas que originan cirrosis hepática en niños son múltiples (Tabla 1). Dependiendo del grupo etario, la atresia de vías biliares (AVB) es la más frecuente en niños menores de 2 años de edad y la hepatitis autoinmune (HAI) en niños mayores. Existe un grupo en el cual no se encuentra la causa, denominado de origen criptogénico, y su frecuencia ha disminuido con el avance en el conocimiento de nuevas enfermedades hepáticas, en especial metabólicas/genéticas, y de sus técnicas para el diagnóstico (4, 7).

El patrón de progresión de una EHC en el desarrollo de cirrosis difiere según la etiología. Los niños con AVB pueden tener una cirrosis en una edad muy temprana (al-

**Tabla 1.** Causas que originan cirrosis hepática en la edad pediátrica.

OBSTRUCCIÓN BILIAR	COLESTASIS FAMILIAR INTRAHEPÁTICA	ENFERMEDAD GENÉTICA-METABÓLICA	ALTERACIONES VASCULARES
Atresia de vías biliares Quiste de colédoco Litiasis Estenosis del conducto biliar	Síndrome Alagille Deficiencia FIC1 (ATP8B1) Deficiencia BSEP (ABCB11) Deficiencia MDR3 (ABCB4) Alteración en la síntesis de ácidos biliares	Deficiencia de alfa 1 antitripsina Glucogenosis tipo III y IV Galactosemia Fructosemia Tirosinemia tipo 1 Fibrosis quística Enfermedad Wilson Hepatopatía mitocondrial Porfiria cutánea tardía Hemocromatosis Enfermedad de Wolman	Síndrome Budd-Chiari Enfermedad veno-oclusiva Cardiopatía congénita (falla cardíaca) Pericarditis constrictiva
DROGAS Y TOXINAS	AUTOINMUNE	VIRUS HEPATOTRÓFICOS	OTRAS ENFERMEDADES
Nutrición parenteral total Isoniazida Metotrexate Intoxicación Vitamina A	Hepatitis autoinmune Colangitis esclerosante	Hepatitis B y D Hepatitis C	Hígado graso no alcohólico Hepatitis neonatal idiopática Enfermedad Zellweger



rededor de 2 a 3 meses de edad), y otras como la hepatitis autoinmune (HAI) y la hepatitis C pueden evolucionar con datos inespecíficos o pasar inadvertidas y manifestarse clínicamente hasta que ya exista una descompensación hepática. La búsqueda del agente causal de la cirrosis es importante, ya que en aquellos casos en los que existe un tratamiento específico puede ser posible retrasar o frenar la progresión (Tabla 2) (4, 8).

### Las causas más frecuentes que originan cirrosis hepática en recién nacidos y lactantes son:

#### Atresia de vías biliares (AVB)

Es la obliteración de la vía biliar debido a un proceso inflamatorio progresivo que conduce a la lesión del parénquima hepático (inflamación y fibrosis) y de la vía biliar intrahepática; su origen no está bien establecido. Se manifiesta durante las primeras semanas de vida con ictericia, hipocolia, hepatomegalia firme y aparente buen estado general. Los estudios para el diagnóstico incluyen ultrasonido abdomi-

nal en el que se puede observar ausencia o disminución de la vesícula biliar, ausencia de flujo biliar mediante gammagrama de excreción hepatobiliar y se corrobora el diagnóstico con colangiografía transoperatoria (9, 10).

La AVB, de no ser tratada oportunamente, provoca la muerte por insuficiencia hepática alrededor de los 2 años de edad. Se ha reportado que un 40% de niños con AVB presenta cirrosis en el diagnóstico a una edad promedio de 59 días. La cirugía de Kasai (portoenteroanastomosis) es el tratamiento de elección. Posterior a la cirugía desarrollan cirrosis durante su evolución el 40.7% de los casos, a una edad media de 27 meses (3-123 meses de edad) y solo un 11.7% permanece asintomático a los 10 años de edad; alrededor de un 30% no restablecerá flujo biliar y otro 20% lo hará de forma parcial requiriendo de un trasplante hepático por cirrosis hepática (9). La AVB es la indicación más frecuente de trasplante hepático (TH) en pediatría.

#### Síndrome de Alagille

Es una enfermedad debida a la mutación en el gen JAG1 del cromosoma 20 (90% de los casos) o en el gen NOTCH

**Tabla 2.** Estudios para el diagnóstico etiológico de las causas frecuentes que originan cirrosis en pediatría.

NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS		NIÑOS MAYORES DE 2 AÑOS	
Atresia de vías biliares	Colangiograma transoperatorio	Hepatitis autoinmune	ANA, AML, LKM, anti-LKM IgG
Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)	GGT Biopsia con inmunohistoquímica Microscopia electrónica Estudio genético	Colangitis esclerosante primaria	US, CPRE, biopsia hepática
Síndrome de Alagille	Fenotipo clínico, biopsia hepática, estudio genético	Hepatitis B	AgVHBe/ DNAVHB
Fibrosis quística	Tripsinógeno inmunoreactivo (TIR), estudio genético	Hepatitis C	Anti-VHC, RNA VHC
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno. Galactosemia Tirosinemia	Lactato, perfil de lípidos y glicemia (ayuno), ácido úrico, prueba genética  Sustancias reductoras en orina, galactosa-1-fosfato en eritrocitos, nivel de uridiltransferasa  Succinil acetona en orina, aminoácidos séricos. Prueba genética	Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina, cobre orina 24 h, [CU] en biopsia hepática, anillo de Kayser Fleischer
Deficiencia de alfa 1 antitripsina	Niveles séricos de alfa-1-antitripsina, fenotipo (PIZZ)	EHGNA	PFH, perfil de lípidos, glicemia e insulina sérica, Índice de HOMA



2 en el cromosoma 1 (1% de los casos). En general, este síndrome se caracteriza por la presencia de colestasis por escasez de conductos biliares intrahepáticos, alteraciones cardiacas (estenosis pulmonar periférica), vértebras en alas de mariposa, embriotoxon posterior y facies con mentón prominente, abombamiento frontal e hipertelorismo. Se puede presentar desde el periodo neonatal o en el lactante con ictericia, coluria, hipocolia, hepatomegalia y retraso en el desarrollo; con el tiempo desarrollan prurito intenso y xantomias. El diagnóstico presuntivo es clínico al menos por la presencia de 3 de los 5 principales componentes del síndrome y definitivo mediante el estudio genético. La biopsia al momento del diagnóstico puede mostrar fibrosis de leve a moderada que se incrementa con la edad; alrededor de un 15% después de los 5 años de edad desarrolla cirrosis y de un 21% a un 31% requiere TH. No hay un tratamiento específico y el manejo son medidas para la colestasis crónica y el apoyo nutricional. La mortalidad en general es 10%, por accidentes vasculares, por complicaciones de EHC o enfermedad cardiaca (11).

### Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)

Se presenta por mutaciones en los genes del sistema de transporte canalicular de los hepatocitos. En el 50% de los casos existe antecedente familiar o consanguinidad. Según la mutación, se han identificado principalmente:

- **CIFP tipo 1.** Se manifiesta con colestasis y desarrollo de cirrosis; en algunos casos los episodios de colestasis son intermitentes con intervalos asintomáticos. El diagnóstico de sospecha es clínico, los niveles de GGT son normales y lo confirma el estudio genético. La biopsia hepática en el diagnóstico, en la mayoría de los casos muestra colestasis y leve fibrosis lobular; durante su evolución, un 25% desarrolla hipertensión portal, lo que refleja su progresión a cirrosis (12, 13).
- **CIFP tipo 2.** Habitualmente se presenta con ictericia en la lactancia, desarrollo de prurito, esteatorrea y falla para crecer. Los niveles de GGT son normales. En el diagnóstico hay fibrosis lobular y portal. La evolución hacia la cirrosis se presenta en un 24% alrededor de los 4.4 años de edad (2.3-6.5), se ha reportado desarrollo HTP en un 36% y hepatocarcinoma en un 5% de los casos. La inmunohistoquímica en tejido hepático muestra ausencia de tinción para

la proteína transportadora de sales biliares (BSEP) y se confirma el diagnóstico por estudio genético (13).

- **CIFP 3.** El espectro clínico es variable; una tercera parte de los casos se presenta en la lactancia, la mayoría en la infancia y algunos otros en la adolescencia. Se manifiesta como colestasis, desarrollan prurito, piel seca con hiperqueratosis y colelitiasis. En el diagnóstico, el 50% presenta cirrosis en promedio a los 10 meses de edad, otros pueden evolucionar a cirrosis en el curso de la primera década de la vida y en la adolescencia debutar con datos de descompensación por cirrosis. Requieren trasplante hepático un 40% entre los 7 y 16 años de edad (12).

### Fibrosis quística del páncreas

Es el resultado de la mutación del cromosoma 7 (CFTR), dando lugar a la expresión anormal del CFTR en el epitelio biliar, provoca obstrucción biliar, fibrosis periportal progresiva y desarrollo de cirrosis biliar focal en un 20% a 30% de los casos; cirrosis biliar multilobular, en un 10%; presenta durante la evolución hipertensión portal entre el 2% y el 5%, y colelitiasis el 15%. La cirrosis puede presentarse desde la infancia, el 4.5% de los casos alrededor de los 5 años de edad, con un pico de incidencia en la adolescencia y caída posterior. Fallecen por insuficiencia hepática terminal un 5%. El objetivo del tratamiento se basa en el apoyo nutricional y enzimas pancreáticas; el ácido ursodeoxicólico mejora los parámetros bioquímicos, pero no se ha demostrado que evite la evolución a cirrosis (14).

### Enfermedades metabólicas/genéticas

Estas entidades son raras y algunas de ellas tienen el potencial de evolucionar a cirrosis. Se pueden manifestar de forma temprana con colestasis; en ocasiones, la ictericia no es el síntoma principal o se presentan como falla hepática aguda. En el recién nacido, la manifestación suele ser grave, el cuadro es inespecífico con presencia de rechazo al alimento, dificultad para la succión, vómitos, hipotonía, apneas, dificultad respiratoria y “aspecto séptico”, como sería el caso de una galactosemia y fructosemia. A diferencia del recién nacido, en etapas posteriores, la ictericia no es una forma habitual de presentación, predominando otros signos como hepatomegalia, esplenomegalia, alteraciones neurológicas o del crecimiento, como son la tirosinemia tipo 1, glucogenosis tipo III y IV, y deficiencia de alfa 1 antitripsina (A1AT)



(4, 8). El diagnóstico se realiza mediante perfil metabólico y pruebas genéticas. El manejo en general es nutricional con cambios específicos en la dieta y reemplazo enzimático según sea la etiología; algunos requieren TH.

## En niños y adolescentes las causas frecuentes que originan cirrosis son:

### Hepatitis autoinmune (HAI)

El daño hepático es mediado por una respuesta inflamatoria dirigida frente a componentes de los hepatocitos. Se clasifica en: tipo 1 (SMA y ANA positivos) y tipo 2 (anti LKM positivos). La HAI predomina en el sexo femenino (80%) y la edad media en el diagnóstico oscila entre los 7 y 10 años. Puede manifestarse como una hepatitis aguda (>50%), como falla hepática aguda (10%-15%) o de forma insidiosa (25%-38%) con datos inespecíficos (anorexia) y estigmas de hepatopatía crónica. En el diagnóstico presentan cirrosis hasta un 69% de los casos con HAI tipo 1 y 38% en la HAI tipo 2; un 20% de los casos se asocia a otros trastornos autoinmunes (15, 16). El diagnóstico se realiza mediante biopsia hepática (hepatitis de interfase) hipergammaglobulinemia, seropositividad (títulos > 1:30) para autoanticuerpos ANA, AML o Anti-LKM y perfil viral negativo. El 40% de los pacientes con enfermedad grave no tratada muere a los 6 meses del diagnóstico, el 40% desarrolla cirrosis, el 54% presenta HTP y el 20% fallece por sangrado variceal. El tratamiento es con inmunosupresores, puede evolucionar a cirrosis el 20% de los casos entre los 10 y 15 años. En aquellos que no responden a la terapia, el único tratamiento es el TH (15).

### Colangitis esclerosante primaria

Es poco común en niños, se presenta debido a un proceso inflamatorio crónico de base inmunológica que evoluciona hacia la destrucción y estenosis del árbol biliar. La edad de comienzo es muy variable y las manifestaciones son ictericia, dolor abdominal, pérdida de peso, colangitis con prurito, hepatomegalia o disfunción hepática. Los marcadores de autoinmunidad son positivos. El diagnóstico es histológico y mediante colangiografía o colangiografía resonancia; un 15% presenta cirrosis en el diagnóstico. El tratamiento médico incluye ácido ursodeoxicólico, que puede mejorar el prurito y la función hepática, y los casos de superposición se tratan con inmunosupresores (16).

### Enfermedad de Wilson. Es un trastorno genético del metabolismo del cobre por mutación en el gen ATP7B

En niños, rara vez se presentan datos de enfermedad hepática antes de los 5 años de edad. Habitualmente, el 76% cursa solo con transaminasemia, del 4% al 6% se asocia a alteraciones neurológicas; desarrollan cirrosis <7% durante la evolución. El diagnóstico se realiza por la reducción de ceruloplasmina en sangre y de la excreción aumentada de cobre urinario. El diagnóstico definitivo se realiza con la cuantificación de cobre en tejido hepático (> de 250 µg/g) y el estudio genético. La biopsia hepática puede mostrar esteatohepatitis y fibrosis estadio 3 y 4 en un 56%. El tratamiento es con quelantes del cobre (penicilamina, trientine) o inhibidores de su absorción intestinal (acetato de zinc). El TH está indicado en falla hepática, cirrosis descompensada o en refractarios al tratamiento médico (17).

### Hepatitis por virus B

El factor de mayor riesgo para la adquisición de la hepatitis B es la exposición perinatal de madre portadora de AgVHBs y se incrementa cuando el AgVHBe es positivo. Otras formas de infección son el contacto con la sangre u otros líquidos corporales contaminados. La infección crónica se presenta en más del 90% de los niños infectados perinatalmente; los expuestos antes de los 5 años, del 25% al 50%, y en niños mayores, un 5% desarrolla infección crónica hacia la adolescencia. Desarrolla cirrosis entre un 0.2%-3.6% y hepatocarcinoma de 0.5% a 1.8% (18).

Habitualmente son asintomáticos, algunos presentan hepatitis aguda y un bajo porcentaje manifiesta falla hepática aguda. El diagnóstico se realiza mediante la detección serológica (AgVHBs, antiVHbc, AgVHe) y carga viral. El tratamiento está indicado en niños y adolescentes con replicación viral activa prolongada y/o inflamación o fibrosis en la biopsia hepática. El IFN, Peg-IFN, entecavir y tenofovir son los medicamentos aprobados en niños para el tratamiento. La incidencia ha disminuido debido a los programas de vacunación y la aplicación de inmunoglobulina contra hepatitis B en recién nacidos hijos de madres infectadas (18).

### Hepatitis por virus C

La población pediátrica más susceptible para el desarrollo de infección crónica por VHC son los hijos de madres



infectadas. Debido a la evolución lenta y asintomática de la enfermedad, en niños mayores es probable que existan casos no documentados. Cuando se presentan síntomas estos son inespecíficos; pueden progresar a cirrosis entre 1%-4%. El tratamiento actual es con agentes antivirales directos (19).

### Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)

Es una entidad histológica con hallazgos similares a la hepatitis alcohólica en sujetos con elevación de enzimas hepáticas y que no consumen alcohol, asociada a obesidad, hiperinsulinemia, hiperglicemia y dislipidemias; tiene el potencial de progresar a fibrosis y cirrosis, y habitualmente cursa de forma asintomática, por lo que es necesario buscarla intencionadamente. Los factores de riesgo son la adiposidad central, hiperglicemia, dislipidemia, apnea del sueño o historia familiar de EHGNA. La determinación de niveles de alaninoaminotransferasa (ALT) se ha recomendado como escrutinio. Un incremento de ALT dos veces por arriba del nivel normal refleja inflamación hepática y la necesidad de evaluación, sobre todo de síndrome meta-

bólico. La presencia de cirrosis hepática puede estar presente en el diagnóstico hasta en un 3% de los casos; se debe descartar otras condiciones en las que se presenta esteatosis y/o transaminasemia, como son la HAI, la enfermedad de Wilson y hepatitis B y C. El manejo recomendado en niños es la dieta y ejercicio con asesoría multidisciplinaria para un cambio en el estilo de vida familiar (20).

### Conclusiones

- La cirrosis hepática es la etapa final de una enfermedad hepática crónica.
- Clínicamente puede pasar inadvertida sin significado clínico (etapa compensada) hasta la aparición de los signos y síntomas relacionados a las complicaciones (etapa descompensada).
- Las causas que originan cirrosis hepática en niños son múltiples; la AVB es la más frecuente en menores de 2 años de edad y la HAI en niños mayores.
- La búsqueda del agente causal de la cirrosis es importante para iniciar tratamiento y frenar la progresión.



# Referencias

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, *et al.* The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978;31:395-414.
2. Aguilar Olivos N. Historia natural de la cirrosis hepática. En: López Méndez E, Castro Narro G, Uribe Esquivel M, Eds. *Conceptos de diagnóstico y tratamiento en hepatología y gastroenterología. 1ª Ed. México: Fundación Mexicana para la Salud. 2012:45-9.*
3. Fuente: INEGI. Dirección General de Estadísticas Sociodemográficas; Estadísticas Vitales. 2019.
4. Cordova J, Jericho H, Azzam RK. An Overview of Cirrhosis in Children. *Pediatr Ann* 2016;45:e427-32.
5. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, *et al.* Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1445-9.
6. Jagadisan B, Srivastava A, Yachha SK, *et al.* Acute on Chronic Liver Disease in Children From the developing World: Recognition and Prognosis. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2012;54:77-82.
7. Chapin CA, Bass LM. Cirrhosis and Portal Hypertension in the Pediatric Population. *Clin Liver Dis* 2018;22:735-52.
8. Horslen S. Phenotypes of Liver Diseases in Infants, Children, and Adolescents. En: Murray KF, Horslen S, Eds. *Diseases of the Liver in Children Evaluation and Management. 1ª Ed. Springer. 2014:107-131.*
9. Russo P, Magee JC, Boitnott J, *et al.* Biliary Atresia Research Consortium. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:357-362.
10. Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, *et al.* Biliary atresia: the King's College Hospital experience (1974-1995). *J Pediatr Surg* 1997;32:479-85.
11. Kamath BM, Schwarz K, Hadzic N. Alagille Syndrome and Liver Transplantation. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2010;50:11-5.
12. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:25-36.
13. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, *et al.* Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol.*2010; 53:170-8.
14. Colombo C, Russo M, Zazzeron L, *et al.* Liver Disease in Cystic Fibrosis. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2006;43:S49-55.
15. Gregorio G, Portmann B, Karan J, *et al.* Juvenile autoimmune hepatitis: Spectrum of the disease. *World J Hepatol* 2014;27:464-76.
16. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-53.
17. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, *et al.*, Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2018;66:334-44.
18. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment. *Ann Transl Med* 2017;5:37: 1-13.
19. Indolfi G, Guido M, Azzari C, *et al.* Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1225-35.
20. Clemente MG, Mandato C, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol* 2016;22:8078-93.





# Abordaje, diagnóstico y estimación de la gravedad de la cirrosis hepática de niños

Fátima Azereth Reynoso Zarzosa, Judith Flores Calderón,  
Dennis Lorena Martínez Bejarano

---

Las enfermedades hepáticas comprenden diferentes desórdenes, incluyendo las causadas por infecciones, anomalías del desarrollo, genéticas y metabólicas (de acuerdo con la región geográfica), que resultan en alteraciones en la estructura hepática y que progresan a fibrosis y cirrosis (1, 2).

## Abordaje diagnóstico

La presentación clínica de la cirrosis depende de la causa y de los datos relacionados con la presencia de descompensación hepática. Hasta en el 40% de los casos puede ser asintomática (3). Puede tener un curso silente, por lo tanto, los signos y síntomas podrían presentarse hasta la aparición de complicaciones como falla hepática o hipertensión portal (4, 5).

Se ha estimado que el 50% de los pacientes en una etapa avanzada de cirrosis puede tener pruebas de función hepática anormales antes del diagnóstico (6).

El abordaje inicial debe hacerse buscando intencionadamente datos clínicos, como falla en el crecimiento y otros relacionados con hepatopatía crónica (4). No existe un biomarcador específico para su detección, sin embargo, el conjunto de datos clínicos y bioquímicos pueden orientar al diagnóstico de cirrosis hepática. El interrogatorio debe incluir: antecedentes familiares de enfermedades hepáticas, antecedentes perinatales (nutrición parenteral, colestasis neonatal), transfusiones, enfermedades asociadas (enfermedad inflamatoria intestinal) (7). La causa de enfermedad hepática crónica es edad dependiente, siendo en los primeros años de vida la atresia de vías biliares el motivo más frecuente. En niños mayores debe sospecharse hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson y recientemente se ha incluido la enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA) (8, 9). Entre un 7% y 15% de los casos no se puede establecer la etiología de la cirrosis, por lo que se considera como criptogénica (3, 7).



Las pruebas de función hepática anormales deben ser interpretadas en contexto con la historia clínica, situación médica actual y resultados previos. Las pruebas iniciales incluyen bilirrubinas, albúmina, ALT (alanina aminotransferasa), TP (tiempo de protrombina), FAL (fosfatasa alcalina), GGT (gamma glutamil transpeptidasa) y citometría hemática en caso de no haberse realizado en los últimos 12 meses (nivel 2 b, GRADE B) (3, 5).

Se reconocen tres patrones de alteración en las pruebas de función hepática que pueden orientar al diagnóstico: 1. Elevación aislada de las bilirrubinas (Sx de Gilbert). 2. Patrón colestásico en el que predomina la elevación de GGT y FAL (atresia de vías biliares, defectos en la síntesis y excreción de ácidos biliares). 3. Patrón de hepatitis, en donde hay elevación de ALT, AST indicando daño hepatocelular (hepatitis virales, EHGNA), hepatitis autoinmune, daño inducido por medicamentos (5).

La evaluación clínica debe incluir parámetros antropométricos, ya que en la enfermedad hepática crónica se evidencia falla de crecimiento, hepatoesplenomegalia y ascitis.

Abou-Taleb *et al.* realizaron un estudio buscando definir las características clinicopatológicas de la enfermedad hepática crónica en niños, encontrando ictericia y distensión abdominal (47%), ictericia (26.5%), acolia (21.2%), hepatoesplenomegalia (40.4%) y hepatoesplenomegalia (32.5%) (10).

Además de la evaluación clínica y bioquímica, se incluyen las pruebas de imagen, como el ultrasonido hepático. Se han estudiado diferentes métodos no invasivos como la elastografía hepática y marcadores biológicos para el diagnóstico de fibrosis, sin embargo, en niños aún no son concluyentes (8).

La biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico de cirrosis y está caracterizada por pérdida de la arquitectura hepática (nódulos de regeneración con fibrosis en septos, disminución del parénquima hepático). No obstante, su realización debe individualizarse en cada paciente evaluando el riesgo-beneficio.

### Estimación de la gravedad

La cirrosis inicialmente es compensada y asintomática, sin embargo, progresa a una fase descompensada caracterizada por síntomas de disfunción hepática e hipertensión portal, ictericia, hemorragia variceal, ascitis y/o encefalopatía, aumentando la mortalidad a corto plazo. La identificación oportuna de un paciente con cirrosis descompensada me-

jora el pronóstico y disminuye el riesgo de muerte, además de permitir la priorización para trasplante hepático (11).

Se han desarrollado modelos pronósticos con la finalidad de estimar la gravedad de la enfermedad y supervivencia, así como para la toma correcta de decisiones para las intervenciones médicas. Las escalas más utilizadas en niños son pCLIFF-SOFA (Pediatric Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment), PELD (Pediatric end stage liver disease) y Child-Pugh; sin embargo, estos últimos no son útiles para estadificar el daño cardiovas-

**Tabla 1.** Hallazgos clínicos en niños con cirrosis hepática.

	SIGNOS CLÍNICOS
General	Caquexia, rasgos dismórficos, fetor hepático
Cabeza/oídos/ojos/nariz/garganta	Escleras ictéricas, gingivorragia
Tórax/cardiopulmonar	Ginecomastia, soplo cardíaco, cianosis, aumento del trabajo respiratorio, desaturación de oxígeno, presión venosa yugular alta
Abdomen	Distensión, caput-medusae, hepatomegalia, "hígado nodular", agrandamiento del lóbulo hepático izquierdo, esplenomegalia, ascitis
Genitourinario	Hernia inguinal, atrofia testicular, hidrocele, hemorroides
Musculoesquelético	Pérdida muscular, disminución del tejido celular subcutáneo, fracturas óseas
Piel/cabello/manos	Ictericia, rubor, palidez, "spider angiomata", telangiectasias, hematomas, petequias, xantomas, alopecia, calvicie, eritema palmar, contractura de Dupuytren, asterixis, uñas de Muehrcke
Sistema nervioso central	Disminución del estado de ánimo, cambios en el estado mental, aumento de la somnolencia, comportamiento anormal, ceguera nocturna, profundidad anormal, reflejos tendinosos, temblores, asterixis, neuropatía periférica
Otros	Síndrome Cruveilhier-Baumgarten (murmullo vascular epigástrico)

Adaptado de *Pediatr. Ann.* 2016; 45: e427-e432 (4) y *Lancet* 2008;371: 838-851 (18).



cular, renal y pulmonar que aumentan la mortalidad en estos pacientes; incluso el índice de Child-Pugh (ascitis, bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, INR y encefalopatía) se ha desestimado por la utilización de variables subjetivas, como el grado de encefalopatía y de ascitis.

El puntaje PELD ( $0.436 \text{ Age} (<1 \text{ yr}) - 0.687 \text{ Loge albumin} + 0.480 \text{ Loge total bilirubin} + 1.857 \text{ Loge INR} + 0.667 \text{ growth failure}$ ) para menores de 12 años y MELD para mayores de 12 años es la escala de medición más utilizada desde 2002 para evaluar la gravedad, el pronóstico y priorizar niños en lista de espera para trasplante (12). Una mayor puntuación se correlaciona con disfunción hepática y aumento en la mortalidad postrasplante ( $p < 0.08$ ) (13,14). Un índice de PELD o MELD  $> 25$  y/o Child B, o en caso de datos de descompensación, es indicativo de evaluación para TH.

En 2018, Bolila *et al.* realizaron un estudio prospectivo en el que incluyeron a 110 niños con enfermedad hepática crónica, de los cuales, el 33.6% falleció a los 28 días. Los factores de riesgo para mortalidad fueron INR eleva-

do ([HR] 1.17; 95% CI 1.04-1.31;  $p < 0.001$ ) y bilirrubina (HR 1.04; 95% CI 1.01-1.08;  $p < 0.001$ ), y bajos niveles de albúmina (HR 0.46; 95% CI 0.27-0.77;  $p = 0.03$ ) y sodio (HR 0.93; 95% CI 0.89-0.98;  $p = 0.01$ ), ausencia de etiología tratable (HR 2.00; 95% CI 1.40-2.87;  $p = 0.001$ ) y presencia de falla orgánica (HR 3.22; 95% CI 1.98-10.58;  $p < 0.001$ ). La falla orgánica y la hiponatremia fueron factores independientes de mal pronóstico. En el análisis multivariado se concluyó que pCLIF-SOFA es mejor que Child Pugh y PELD para evaluar el pronóstico de mortalidad a 28 días. Este estudio sugiere que las escalas de medición basadas en la falla orgánica son mejores para evaluar el pronóstico en niños con enfermedad hepática crónica. Usando la escala de pCLIF-SOFA (Tabla 2), un puntaje mayor a 11 predice mortalidad a 28 días con una sensibilidad del 94.9% y especificidad del 91.5% (11); también se ha propuesto usar elevaciones en la creatinina basal, ya que en niños, una elevación de la creatinina mayor a 0.3 mg/dl respecto a la previa tiene implicaciones para el pronóstico más que el valor total de creatinina mayor a 2 mg/dl (11,

**Tabla 2.** pCLIF-SOFA Score.

Escala	EVALUACIÓN DE FALLA ORGÁNICA				
	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>400	<400	* <300	* <200	* <100
Neurológico	Sin EH	EH G1	EH G2	EH G3	EH G4
Circulatorio	Sin hipotensión	* Presión sistólica < percentil 5 para la edad	* Dopamina <5 mcg/kg/min	* Dopamina >5 o epinefrina ≤0.1 o norepinefrina ≤0.1 mcg/kg/min	* Dopamina >15 o epinefrina >0.1 o norepinefrina >0.1 mcg/kg/min
Hematológico (INR)	≤1.1	>1.1 A <1.25	≥1.25 A <1.5	≥1.5 A <2.5	* ≥2.5
Renal (creatinina sérica) (mg/dL)	Normal para la edad	>1 a <2 sobre el valor normal para la edad	* >2 a <3 sobre el valor normal para la edad	* >3 sobre el valor normal para la edad	* Uso de terapia renal sustitutiva
Hígado (bilirrubina sérica mg/dL)	<1.2	≥1.2 a <2	≥2 a <6	≥6 a <12	* >12

EH (encefalopatía hepática) \* Valores indicativos de falla orgánica. Adaptado y modificado *J Hepatol* 2018; 68:449-55.



15). En cuanto al nivel de sodio sérico, se considera un factor independiente de mal pronóstico (la hiponatremia se atribuye a hipersecreción no osmótica de la hormona antidiurética y la falta de retención de agua como consecuencia de una reducción en el volumen circulante efectivo) (16, 17).

La evaluación del paciente con sospecha de cirrosis debe ser integral, buscando intencionadamente datos de descompensación hepática independientemente de la causa que generó la enfermedad. En algunos casos, el tratamiento específico puede frenar la progresión; no obstante, en aquellos que no responden o que no exista un tratamiento alternativo deberá determinarse si la enfermedad puede corregirse con trasplante hepático (TH). Un índice de PELD o MELD > 25 y/o Child B, o en caso de datos de descompensación, es indicativo de evaluación para TH. Los criterios de referencia en estas situaciones serían: falla aguda sobre crónica y complicaciones como falta de ganancia de peso, falla para crecer, sangrado variceal, ascitis intratable, colangitis recurrente, peritonitis, prurito intratable, no corrección de la coagulopatía y encefalopatía progresiva (19).

## Conclusiones

1. El diagnóstico de cirrosis en niños puede pasar inadvertido hasta la aparición de signos y síntomas relacionados con las complicaciones; no existe un biomarcador específico.
2. El marcador más utilizado para evaluar la gravedad de la enfermedad, el pronóstico y la urgencia de trasplante hepático es el índice de PELD en niños menores de 12 años de edad y el MELD en mayores de 12 años de edad.
3. La escala de pCLIF-SOFA predice la mortalidad a 28 días con sensibilidad del 94.9% y especificidad del 91.5%.
4. La escala de Child Pugh se ha utilizado en pacientes adultos para estimar el pronóstico y la necesidad de trasplante hepático; sin embargo, no existe suficiente evidencia en niños.
5. En el paciente pediátrico con cirrosis hepática descompensada, independientemente de la causa, se debe evaluar la gravedad y referirse oportunamente para valoración de TH.



# Referencias

1. Dar, G. A. *et al.* Spectrum of liver diseases among children in Kashmir valley. *Acad Med J India* 2002; 80-6.
2. Abou-Taleb, A., Abdelhameed, W. & Ahmed, A. Non-invasive diagnostic methods for differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in upper Egypt. *Int J Pediatr*, 2019; Vol17. N4 Serial 64.
3. Pinto, R. B., Schneider, A. C. R. & da Silveira, T. R. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J. Hepatol.* 2015; 7:392-405.
4. Cordova, J., Jericho, H. & Azzam, R. K. An Overview of Cirrhosis in Children. *Pediatr. Ann.* 2016;45: e427-e432.
5. Newsome, P. N. *et al.* Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut* 2018; 67:6-19.
6. Donnan, P. T. *et al.* Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: a record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE). *Health Technol. Assess.* 2009 Apr;13(25): iii-iv, ix-xi, 1-134.
7. Bilbao L. Cirrosis y sus complicaciones. En Flores Calderón, J, González Ortiz, B. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas en niños. *Diagnóstico y tratamiento, 1ª Ed. México, Ed. corporativo intermedica Corinter*, 2017 pp247-58.
8. Ruzman, L., Mikolasevic, I., Baraba Dekanic, K., Milic, S. & Palcevski, G. Advances in diagnosis of chronic liver diseases in pediatric patients. *World J. Pediatr* 2018; 14:541-7.
9. Anderson, E. L. *et al.* The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0140908.
10. Abou-Taleb, A., Ahmed, A. & El-Hennawy, A. Pediatric Chronic Liver Diseases: A clinicopathological study from a tertiary care center. *Int J Pediatr*, 2019; Vol.7, N.4, Serial No.64.
11. Bolia, R., Srivastava, A., Yachha, S. K. & Poddar, U. Pediatric CLIF-SOFA score is the best predictor of 28-day mortality in children with decompensated chronic liver disease. *J. Hepatol.* 2018; 68:449-55.
12. Chang, C.-C. H. *et al.* Accuracy of the Pediatric End-stage Liver Disease Score in Estimating Pre-transplant Mortality Among Pediatric Liver Transplant Candidates. *JAMA Pediatrics* 2018; vol. 172: 1070.
13. Dehghani, S. M. *et al.* Comparison of Child-Turcotte-Pugh and pediatric end-stage liver disease scoring systems to predict morbidity and mortality of children awaiting liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2007; 39:3175-77.
14. McDiarmid, S. V., Anand, R., Lindblad, A. S., the Principal Investigators & Institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation1. *Transplantation* 2002; 74:173.
15. Wong, F. *et al.* New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology* 2013; 145:1280-8. e1.
16. Pugliese, R. *et al.* Ascites and serum sodium are markers of increased waiting list mortality in children with chronic liver failure. *Hepatology* 2014; 59, 1964-71.
17. Carey, R. G. *et al.* Hyponatremia increases mortality in pediatric patients listed for liver transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2010; 14:115-20.
18. Schuppan, D. & Afdhal, N. H. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371:838-51.
19. Farkas S, Hackl C, Schlitt H. Overview of the Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4: a0.





# Estudios no invasivos de fibrosis y biopsia hepática para el diagnóstico de cirrosis

Dennis Lorena Martínez Bejarano, Judith Flores Calderón,  
Fátima Azereth Reynoso Zarzosa

---

## Introducción

Las enfermedades crónicas del hígado producen, independientemente de su etiología, una acumulación progresiva de fibra colágena en el parénquima hepático, lo que conduce a fibrosis, cirrosis y al desarrollo de carcinoma hepatocelular (1). La fisiopatología de la cirrosis es compleja e implica una interacción dinámica entre la lesión de los hepatocitos, la respuesta celular a la lesión y la regeneración (2). La rigidez hepática se relaciona con el grado de fibrosis que causa hipertensión portal y las complicaciones de esta, incluyendo várices gastroesofágicas, ascitis y encefalopatía hepática (3).

La evaluación de la fibrosis hepática es una parte esencial de la evaluación de cualquier paciente con enfermedad hepática crónica para pronosticar, estratificar las medidas terapéuticas y de vigilancia, y evaluar la respuesta al tratamiento a lo largo del tiempo. El método óptimo para evaluar la fibrosis hepática debe ser exacto (preciso en su medición), reproducible (proporcionando el mismo resultado en mediciones repetidas) y dinámico (sensible a los cambios en los niveles de fibrosis a lo largo del tiempo). El estándar de oro para el diagnóstico de cirrosis hepática es la biopsia hepática, sin embargo, tiene muchas limitaciones, incluido el alto costo, la invasividad, el riesgo de complicaciones, error de muestreo y variabilidad interobservador. Estas limitaciones son más pronunciadas en los niños, que tienen un mayor riesgo de complicaciones (4).

Por este motivo se han buscado diversos métodos no invasivos para la evaluación de la fibrosis. Estos métodos se clasifican en bioquímicos, basados en la determinación de marcadores serológicos, o físicos, basados en la evaluación radiológica o elastográfica del hígado (5).



## Evaluación bioquímica de la fibrosis hepática

La aplicación de los marcadores séricos tiene muchas ventajas, como la disponibilidad, costos relativamente más bajos y la aplicabilidad. Los marcadores séricos incluyen marcadores directos que investigan el proceso de la fibrosis, constituidos por una serie de proteínas implicadas en la síntesis, por lo que están relacionados con la fibrinogénesis y fibrólisis (prueba de fibrosis hepática mejorada [ELF]) o marcadores indirectos que evalúan la función de síntesis hepática, constituidos por parámetros bioquímicos simples que estiman la severidad de la enfermedad (índice de relación AST-plaquetas [APRI], índice de Forns y FibroTest).

Con lo anterior, se describen los siguientes índices más utilizados en pediatría para determinar la fibrosis hepática:

### Fibrotest

Índice que incluye una serie de marcadores séricos, como alfa-2 macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, bilirrubina total y gamaglutamil transpeptidasa (GGT), así como la edad del paciente y el sexo. La puntuación se obtiene con estos datos, accediendo a una licencia desde un sitio web; solo puede realizarse en laboratorios validados y permite distinguir entre los pacientes con fibrosis significativa y aquellos sin fibrosis o con fibrosis leve, en donde un valor >59 se correlaciona con un Metavir >F2 (6, 7).

### Índice APRI

Es el índice que resulta de la relación de AST/plaquetas. Este se calcula como sigue:

$$\frac{(\text{AST}[\text{U/L}]/\text{límite superior del rango normal [45]}) \times 100}{\text{PLT}(10^9/\text{L})}$$

Un resultado >2 se correlaciona con la presencia de fibrosis en niños (7). Una revisión sistemática en pacientes adultos con VHC (cohorte de 4,266 pacientes), mostró AUROC de 0.76 (0.74 – 0.79), y de 0.82 (0.79 – 0.86) para fibrosis y cirrosis, respectivamente (8).

### Índice de Forns

Este índice utiliza una fórmula sencilla que se basa en cuatro variables clínicas de rutina: edad, recuento de pla-

quetas, niveles de colesterol y gamaglutamil transpeptidasa (GGT). Con este método se puede diferenciar a los pacientes con fibrosis leve (F0-F1) de aquellos con fibrosis avanzada (F2-F4). El índice de Forns ha sido validado en pacientes adultos como una herramienta de predicción de la respuesta a la terapia anti-VHC con valores de sensibilidad y especificidad del 94% y del 51%, respectivamente, y con un AUROC que varía entre 0.81-0.86; en niños no existe evidencia suficiente (6, 9).

### ELF

La puntuación de ELF se calcula con base en un panel de exámenes que incluye los valores séricos de ácido hialurónico, propéptido amino-terminal de la colágena tipo III (PIIINP) e inhibidor tisular de metaloproteínasa 1 (TIMP-1). Puede predecir la presencia de fibrosis avanzada con un punto de corte >10.51 con un área bajo la curva de 0.99 (10).

El índice de APRI se ha validado en niños con diversas enfermedades hepáticas. Los valores predictivos negativos de esta prueba para la fibrosis es del 90% (APRI <0,5) y para la cirrosis del 100% para una puntuación APRI de <1. Otras pruebas no invasivas, como la puntuación de Forns, con un mejor valor predictivo negativo del 96%, no están validadas en niños (11).

## Evaluación de la fibrosis hepática por imagen

### Elastografía transitoria (ET)

La elastografía por ultrasonido es una técnica no invasiva para evaluar la elasticidad del tejido (12). Descrita desde 1990, mide la propagación de la onda elástica de una frecuencia baja (-50Hz) a través del hígado. Esta velocidad refleja la rigidez del hígado. La rigidez depende principalmente de la cantidad de tejido fibrótico en el hígado (11). Cuanto más rígido es el tejido, más rápido se propaga la onda de corte (6).

Existen varias modalidades de elastografía transitoria de acuerdo con la técnica de obtención de imagen (imágenes por tensión o imágenes por onda de corte). La utilizada más ampliamente es la elastografía por onda de corte (SWE) desarrollada por Echosens™ (París, Francia) con el FibroScan®, que aplica una fuerza dinámica vibratoria al tejido hepático.



Los resultados se expresan en kilopascales (kPa) con un rango entre 2.5 kPa y 75 kPa; en individuos adultos sanos varía entre 4.4 y 5.5 (13,14).

En pediatría existen pocos estudios que determinen valores estandarizados; Engerlmann *et al.* (2011) establecieron valores según el grupo de edad: niños pequeños, escolares y adolescentes, determinando el límite superior normal de 5.96 kPa, 6.65 kPa y 6.82 kPa, respectivamente.

La capacidad de la ET para evaluar la fibrosis hepática en comparación con el estándar de oro de la biopsia hepática se demostró en grandes estudios en pacientes adultos y se ha resumido en revisiones y metanálisis (11). Muestra valores de sensibilidad y especificidad cercanos al 90% en la detección de fibrosis avanzada. Los estudios en pacientes pediátricos son limitados, sin embargo, se encontró que discrimina con precisión a los pacientes sin fibrosis de aquellos con fibrosis grave o cirrosis (15, 16, 17).

Asimismo, la ET tiene un alto rendimiento diagnóstico para la hipertensión portal en pacientes pediátricos, mostrando una sensibilidad y especificidad combinadas del 90% y 79%, respectivamente, y un área bajo la curva ROC de 0.92 (18, 19).

La elastografía por ultrasonido ha demostrado ser una modalidad prometedora en múltiples patologías en la población pediátrica, sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones adultas y no existe hasta el momento evidencia suficiente en pediatría.

### Elastografía por resonancia magnética (ERM)

La ERM utiliza un sistema de transmisión activo-pasivo para generar ondas mecánicas (cortantes) en el hígado. Se pueden obtener imágenes de estas ondas y utilizarlas para crear imágenes (elastogramas) de la rigidez del tejido (20). La ERM examina secciones enteras de hígado y, por lo tanto, es menos propensa a errores de muestreo y tiene una tasa de falla técnica baja ( $\leq 5\%$ ) (4).

Mediante el uso de ERM, es posible medir tanto la rigidez hepática como la rigidez esplénica y evaluar de manera integral la fibrosis hepática avanzada/cirrosis y la hipertensión portal. Un estudio retrospectivo reciente en adultos confirmó que la rigidez hepática y la rigidez esplénica medidas con ERM están fuertemente asociadas con la presencia de várices esofágicas. No obstante, la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones adultas y no existe hasta el momento evidencia suficiente en pediatría (21).

### Limitaciones

La evaluación pediátrica de fibrosis hepática requiere consideraciones específicas con respecto a la composición corporal, la falta de cooperación para contener la respiración, la necesidad de sedación en pacientes pequeños (<6-8 años), qué transductor usar, las diferentes causas de enfermedades hepáticas crónicas (EPC) y posiblemente valores de corte específicos de la enfermedad, además de ser un estudio subjetivo y operador dependiente (20). Aparte, la elastografía por FibroScan® requiere el dispositivo fabricado por Echosense™, por lo tanto, su disponibilidad es limitada. Asimismo, la elastografía por resonancia magnética es costosa y está limitada a centros especializados (4).

### Biopsia hepática para el diagnóstico de cirrosis

La histología hepática juega un papel integral en la evaluación de la gravedad de la fibrosis/cirrosis. Esto es fundamental, ya que la gravedad de la fibrosis ha sido bien establecida como un indicador de pronóstico para una variedad de enfermedades hepáticas (22).

La biopsia hepática es el estándar de oro aceptado para evaluar la fibrosis/cirrosis en la enfermedad hepática; sin embargo, tiene algunas desventajas, como alto costo, error de muestreo y variabilidad interobservador. Además es un método invasivo con potenciales complicaciones en niños, con ocurrencia de sangrado (2.8%), fuga biliar (0.6%) neumotórax (0.2%) y mortalidad hasta en un 0.6% de los casos (4, 15, 23).

### Indicaciones

Las indicaciones para la biopsia hepática son numerosas y están evolucionando a medida que se amplía el conocimiento actual de las etiologías, las bases moleculares y las opciones de tratamiento en la enfermedad hepática pediátrica. En la Tabla 1 se describen algunas indicaciones específicas.



**Tabla 1.** Indicaciones para la biopsia hepática.

Colestasis neonatal
Pruebas hepáticas anormales de etiología desconocida
Hepatitis autoinmune
Colangitis esclerosante
Trastornos metabólicos del hígado <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia de Alfa 1 antitripsina <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrosis quística</li> </ul> </li> <li>• Colestasis intrahepática familiar progresiva</li> <li>• Trastorno de la síntesis de ácidos biliares <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Wilson</li> </ul> </li> <li>• Enfermedad por almacenamiento de glucógeno</li> <li>• Trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial</li> </ul>
Hemocromatosis neonatal
Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)
Falla hepática aguda
Tumores hepáticos
Trasplante hepático

## Métodos

Se pueden utilizar diferentes técnicas para obtener tejido hepático, incluidas las siguientes: biopsia hepática percutánea, biopsia hepática transyugular, biopsia hepática endoscópica guiada por ecografía y biopsia laparoscópica (quirúrgica) (22).

Las biopsias hepáticas percutáneas se consideran un método seguro y eficiente en el tiempo para obtener tejido hepático (17).

Para un diagnóstico preciso, se ha estimado que se requieren al menos 11 tractos portales completos en adultos. Hasta el momento no existe evidencia suficiente en pediatría (24).

## Clasificación histológica de la fibrosis hepática

Existen varias clasificaciones histológicas tanto para evaluar la actividad necroinflamatoria como para la fibrosis: Knodell (HAI), Metavir, Ishak, Scheuer, Batts-Ludwig. En realidad, cualquiera de estos sistemas puede funcionar,

mientras exista conocimiento y acuerdo entre el clínico y el patólogo (25).

La escala de Metavir gradúa la fibrosis en cinco estadios:

- **F0:** ausencia de fibrosis
- **F1:** fibrosis portal
- **F2:** fibrosis periportal
- **F3:** puentes de fibrosis entre espacios porta
- **F4:** cirrosis

Sin embargo, esta clasificación cualitativa del grado de fibrosis limita la detección y cuantificación de los cambios observados en biopsias de seguimiento (26).

## Conclusiones

- Los estudios no invasivos para la detección de fibrosis hepática (APRI, FIBROTEST) son útiles para diferenciar fibrosis avanzada/cirrosis y no fibrosis o fibrosis leve.
- Para la evaluación de fibrosis avanzada y cirrosis hepática, la elastografía y la elastoresonancia son métodos no invasivos que detectan el grado de rigidez hepática y su correlación con hipertensión portal, sin embargo, se requieren más estudios en población pediátrica para su validación.
- La biopsia hepática establece el diagnóstico definitivo de cirrosis, evalúa la gravedad y el pronóstico de la enfermedad y es útil para el seguimiento a la respuesta a un tratamiento; no obstante, al ser un procedimiento invasivo y no exento de complicaciones, debe individualizarse después de una investigación exhaustiva con métodos no invasivos que no hayan aclarado un diagnóstico.



# Referencias

1. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:151-66.
2. Chapin, C. A. Bass, L. M. Cirrhosis and Portal Hypertension in the Pediatric Population. *Clinics in Liver Disease* 2018;22:735-52.
3. Wells PNT, Liang HD. Medical ultrasound: Imaging of soft tissue strain and elasticity. *J R Soc Interface* 2011; 8(64): 1521-49.
4. Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut* 2020;69:1343-52.
5. Carrion JA. Evaluación de la fibrosis asociada a la enfermedad hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 38-45.
6. Cequera A, García de León Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Rev Gastroenterol Méx* 2014;79:187-99.
7. Flores-Calderón J, Morán-Villota S, Ramón-García G, et al. Non-invasive markers of liver fibrosis in chronic liver disease in a group of Mexican children. A multicenter study. *Ann Hepatol* 2012;11:364-68.
8. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index for the staging of hepatitis c related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53: 726-36.
9. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis c patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-92.
10. Nobili V, Parkes J, Bottazzo G, et al. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:160-67.
11. Engelmann, G., Gebhardt, C., Wenning, D. et al. Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children. *Eur J Pediatr* 2012;171, 353-60.
12. Thumar V, Squires JH, Spicer PJ, et al. Ultrasound Elastography Applications in Pediatrics. *Ultrasound Q.* 2018;34:199-205.
13. Kim SU, Choi GH, Han WK, et al. What are 'true normal' liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. *Liver Int* 2010;30:268-74.
14. Sirli R, Sporea I, Tudora A, et al. Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness? *J Gastrointestin Liver Dis* 2009;18:57-60.
15. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015;21:11567-83.
16. Jain V, Poddar U, Negi TS, et al. A. Correction to: Utility and accuracy of transient elastography in determining liver fibrosis: a case-control study. *Eur J Pediatr* 2020;179:1495.
17. Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, Lavine JE. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol* 2012;19:250-62.
18. Kim DW, Yoon HM, Jung AY, et al. Diagnostic Performance of Ultrasound Elastography for Evaluating Portal Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2019;38:747-59.
19. Augustin S, Millan L, Gonzalez A, et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2014; 60:561-69.
20. Ferraioli G, Barr RG, Dillman JR. Elastography for Pediatric Chronic Liver Disease: A Review and Expert Opinion *J Ultrasound Med* 2021;40:909-28.
21. Yoon H, Shin HJ, Kim MJ, et al. Predicting gastroesophageal varices through spleen magnetic resonance elastography in pediatric liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 367-77.
22. Khalifa A, Rockey DC. The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36:184-91.
23. Kwon YD, Ko KO, Lim JW, et al. Usefulness of Transient Elastography for Non-Invasive Diagnosis of Liver Fibrosis in Pediatric Non-Alcoholic Steatohepatitis. *J Korean Med Sci* 2019;34:e165.
24. Tapper EB, Lok AS. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2017;377:756-68.
25. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod Pathol* 2007;20 Suppl 1:S3-14.
26. Carrión J. Utilidad del Fibroscan para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:415-23.





# Indicaciones y evaluación del trasplante hepático en el niño con cirrosis

Roberto Carlos Ortiz Galván

---

## Introducción

El trasplante hepático (TH) es el principal tratamiento de muchas hepatopatías que inciden en niños. Los progresos en diferentes campos, incluida la técnica quirúrgica, una inmunosupresión más eficaz y un mejor control de las infecciones, permiten que en la actualidad el 90% de los niños trasplantados sobrevivan y tengan una buena calidad de vida.

El TH se realiza tras reconocer la progresión de una enfermedad y la carencia de otros medios eficaces de tratamiento. El diagnóstico correcto de la causa de la hepatopatía, el conocimiento de su riesgo estadístico de ocasionar mortalidad en diferentes plazos de tiempo y de los datos clínicos asociados al pronóstico permiten establecer con buen criterio el momento adecuado para indicar la realización del trasplante.

En el seguimiento después del trasplante pueden desarrollarse complicaciones generales y del injerto, que siguen generalmente un patrón de aparición relacionado con el tiempo transcurrido desde el trasplante. Las complicaciones en los primeros meses y las presentadas en el seguimiento a más largo plazo son profundamente distintas y requieren acercamientos preventivos y tratamientos diferentes.

## Indicaciones de trasplante hepático en niños

La indicación de TH se realiza ante una enfermedad hepática grave no susceptible de otro tratamiento eficaz, cuando el trasplante puede proporcionar mejor supervivencia y calidad de vida que con el hígado original.

Hepatopatía “grave” es un concepto variable para cada tipo de enfermedad. Es imprescindible asegurar el diagnóstico etiológico correcto. Cada enfermedad tiene un acercamiento de tratamiento médico, en algunas de ellas total o parcialmente eficaz. Cada patología tiene patrones evolutivos sobre los que se establece el pronóstico vital, que es el



empleado para estimar la necesidad de trasplante. Algunas hepatopatías son difíciles de evaluar en este sentido, unas veces por inexperiencia debido a su baja incidencia, o por ser el hígado asiento de un defecto que repercute solamente en otros órganos y de una manera poco previsible, o por no ofrecer el trasplante una garantía de que evitará el compromiso severo de otros órganos en el seguimiento.

Las causas que con mayor frecuencia requieren TH son:

### Atresia biliar extrahepática

La atresia biliar extrahepática (ABE) es la enfermedad hepática grave infantil más frecuente. El 40% de los trasplantes hepáticos realizados en niños en todos los países se debe a esta enfermedad. La enfermedad no tratada evoluciona a cirrosis desde una edad muy precoz. El niño desarrolla insuficiencia hepática y complicaciones derivadas de hipertensión portal (ascitis, hemorragia digestiva) que causan el fallecimiento antes del año de edad en el 90% de los casos. Menos del 3% de los niños sobrevive tres años.

La identificación correcta de la ABE en el lactante pequeño (preferiblemente antes de los 60 días de edad) para la aplicación de un tratamiento quirúrgico cambia el pronóstico de manera significativa, a expensas de un grupo de niños (50%) que se beneficia, mientras que en los demás no se conseguirá modificar la evolución (1). La cirugía consiste en una porto enteroanastomosis (Kasai). El momento de la cirugía es importante; el niño debe ser menor de tres meses de edad. El éxito posterior a la cirugía, valorado en un plazo de 2-4 meses, es el “restablecimiento del flujo biliar”.

La mortalidad en el primer año en los niños no operados y en los operados con flujo biliar ausente o escaso es tan elevada que hace necesario iniciar los estudios y proponer el trasplante hepático en cuanto haya habido un tiempo juicioso (dos meses) de seguimiento tras la técnica de Kasai.

### Síndrome de Alagille

La enfermedad es autosómica dominante o esporádica, debido a una mutación o delección en el gen JAG1 del cromosoma 204, que determinará un trastorno en la diferenciación de los tejidos fetales. El diagnóstico del síndrome de Alagille (SA) se basa en la existencia de al menos tres de los siguientes rasgos mayores: facies peculiar, colestasis intrahepática con escasez ductal, cardiopatía (estenosis pulmonares periféricas, tetralogía de Fallot), defectos del

cierre del arco posterior vertebral (vértebras en mariposa) y alteraciones oculares (embriotoxon posterior). La forma de comienzo de la enfermedad hepática suele ser muy temprana, como ictericia colestásica en el lactante. También puede ocurrir en niños de más edad, con prurito, sin ictericia como síntoma que motive la consulta médica. La hepatopatía puede detectarse de forma incidental en los que se diagnostica antes de otra manifestación renal o cardíaca del síndrome (2, 3).

### Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)

Este es un grupo heterogéneo de enfermedades colestásicas de la infancia, de herencia autosómica recesiva. Se han identificado en algunos pacientes defectos en funciones canaliculares: de una ATPasa tipo P implicada en la translocación de aminofosfolípidos (CIFP tipo 1), en la bomba de transporte de sales biliares o BSEP (CIFP tipo 2) o en la secreción biliar de fosfolípidos por una alteración en el transportador MDR3 (CIFP tipo 3). En la práctica clínica actual no es habitual disponer de estudios de secuenciación de los genes implicados en la CIFP para un diagnóstico exacto, sin embargo, las técnicas de inmunohistoquímica son útiles, ya que informan de la expresión de los transportadores BSEP, MDR3 y MRP2. En la mayoría de los casos, el inicio clínico sucede en la etapa neonatal o de lactante, con ictericia colestásica y prurito intenso. Actualmente el TH está indicado si existe grave retraso estatural con colestasis causante de mala calidad de vida (por prurito asociado) refractaria a tratamiento médico con ursodeoxicólico y soporte nutricional. Solamente un 30% de los niños sobrevive con el hígado propio a los siete años de edad (4, 5).

### Deficiencia de alfa 1 antitripsina (alfa1-AT)

La alfa1-AT se codifica en el cromosoma 14 (14q31-32). Mutaciones en ese gen condicionan la síntesis de alfa1-AT anómala. La enfermedad hepática aparece en un 10% de los nacidos con genotipo ZZ, que son vigilados hasta la edad de adulto joven (6). El 70% de los casos con hepatopatía por deficiencia de alfa1-AT presenta ictericia colestásica en el periodo neonatal. Con este antecedente, el 70% precisará TH antes de la edad adulta. Los niños con ictericia persistente a los seis meses de edad son el grupo de mayor riesgo de mortalidad temprana; en ellos, el trasplante es necesario antes de los 3-5 años de edad.



En los demás casos, la indicación de trasplante se realiza ante hipertensión portal avanzada o signos analíticos de incipiente insuficiencia (6).

### Hepatopatías metabólicas y otras condiciones

El TH está indicado en enfermedades hepáticas de base genética debidas a defectos enzimáticos o en sistemas de transporte que originan cirrosis. La tirosinemia I puede responder espectacularmente al tratamiento con NTBC; el trasplante está indicado en niños con enfermedad hepática aguda si no existe respuesta a NTBC en seis semanas o si se diagnostica cuando existe ya hepatocarcinoma (7). En la enfermedad de Wilson, el trasplante es necesario si el diagnóstico se ha realizado en un contexto clínico “agudo” de insuficiencia hepática con hemólisis o en fase de hepatopatía descompensada con complicaciones que comprometen la vida a corto plazo; en caso contrario, puede restablecerse la normalidad funcional con penicilamina o trientina (8). El trasplante también está indicado en pacientes con cirrosis debida a fibrosis quística cuando origina hipertensión portal complicada y/o malnutrición (9).

Las enfermedades hepáticas crónicas pueden debutar con insuficiencia hepática aguda grave, tales como las de origen autoinmune o algunas metabólicas como la enfermedad de Wilson; la posibilidad de supervivencia es mayor con trasplante. Hay que considerar si existen factores precipitantes o agravantes que puedan ser susceptibles de tratamiento médico y cambien la apreciación de gravedad (10).

El trasplante hepático en el fallo agudo tiene entre un 50% y un 70% de probabilidad de supervivencia. Una forma de combinar la posibilidad de regeneración hepática y mejorar la supervivencia es realizar un trasplante auxiliar y en el caso de que ocurra regeneración, el niño podrá volver a una vida sin inmunodepresión. Esta técnica es compleja y poco extendida, pero con resultados alentadores según la experiencia inglesa. Otros procedimientos de sostén se indican durante la espera hasta el trasplante, incluido ampliar el periodo de observación de una posible reversión, como la aplicación de diálisis con albúmina y el trasplante de hepatocitos (11).

### Contraindicaciones del trasplante hepático en niños

Existen muy pocas condiciones que impidan la realización del trasplante en niños de cualquier edad. La presencia de

una enfermedad infecciosa grave no controlada, infección sintomática por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasia extrahepática y afectación neurológica significativa irreversible son las únicas contraindicaciones para el procedimiento. La posibilidad de trasplante combinado de otros órganos permite el tratamiento en niños con afecciones severas renales, intestinales, cardíacas o pulmonares.

Es importante realizar un diagnóstico correcto de la hepatopatía, pues algunas enfermedades sistémicas tienen manifestaciones iniciales solamente hepáticas en las que el trasplante hepático no estaría indicado, ya que cursan con participación neurológica (como las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial, enfermedad de Niemann Pick A y C, Wolman, glucogenosis tipo IV) y otras que se asocian a una recidiva de la hepatopatía prácticamente universal (como la hepatitis de células gigantes con prueba de Coombs positiva).

### Evaluación

Debe realizarse en todo paciente con progresión de una enfermedad hepática crónica y la carencia de otros medios eficaces de tratamiento. El manejo debe ser multidisciplinario y orientado básicamente a tratar y/o frenar las complicaciones de la cirrosis hepática. Es de suma importancia la evaluación antropométrica y la intervención temprana para el apoyo nutricional, ya que la desnutrición aumenta el riesgo de muerte en niños en lista de espera y es un factor de mal pronóstico en niños sometidos a TH. El diagnóstico correcto de la causa de la hepatopatía, el conocimiento de su riesgo estadístico de ocasionar mortalidad en diferentes plazos de tiempo y de los datos clínicos asociados al pronóstico permiten establecer con buen criterio el momento adecuado para indicar la realización del trasplante (11).

### Cirugía de trasplante hepático pediátrico

La técnica clásica de trasplante consiste en la extracción del hígado enfermo con la cava retro-hepática, seguida del implante de un injerto completo. La reconstrucción se realiza con la anastomosis de la cava inferior del donante en sus dos extremos, superior e inferior, a la del receptor. La revascularización portal se efectúa mediante una anastomosis término-terminal entre la vena porta del injerto y la del receptor. La revascularización arterial suele efectuar-



se con la boca confeccionada con la arteria gastroduodenal y la arteria hepática del receptor, y el tronco celiaco del donante. La reconstrucción biliar en niños es casi siempre una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux. Alrededor del 40% de los niños que deben someterse a TH es menor de dos años de edad (12, 13). La técnica de trasplante con injerto entero precisa que el donante tenga similar edad y ello limita profundamente la accesibilidad. Desde 1985 se practica la reducción del injerto, adecuar el tamaño al del receptor de donantes que le superan hasta seis veces en peso. En Estados Unidos, el 54% de los trasplantes en niños se realiza con injerto reducido; en nuestro centro, el porcentaje en los últimos cinco años fue del 56% (14).

Desde 1995, la técnica de trasplante con donante vivo para niños, con el empleo del segmento lateral izquierdo del donante, es una práctica en auge (15). Frente a un injerto con técnica similar (*split*) procedente de cadáver, la función inicial es mejor en el injerto de donante vivo, aunque la evolución posterior no presenta diferencias significativas (16). En los niños pequeños, el trasplante reducido ofrece una ventaja significativa frente al trasplante de injerto entero, ya que disminuye el riesgo de trombosis arterial.

La reconstrucción biliar en niños se realiza comúnmente mediante hepaticoyeyunostomía (17). Esta reconstrucción tiene más riesgo de favorecer una colangitis ascendente. La reconstrucción hepática y del colédoco tiene una tasa cercana al 50% de estenosis y fístula, por lo que se reserva para niños mayores con vía biliar no afecta por la enfermedad original. El trasplante dominó ha sido factible en algunas enfermedades metabólicas (18).

Muchas complicaciones post TH guardan relación con los datos de la cirugía, los tiempos quirúrgicos, como la duración total, del periodo anhepático, de la isquemia fría y los volúmenes de transfusión de hemoderivados. La impresión buena del injerto una vez reperfundido y la ausencia de hemorragia importante serán datos muy relacionados con el buen pronóstico.

## Inmunosupresión

El tratamiento inmunodepresor desde el implante es la clave para conseguir la supervivencia del injerto y del paciente. Los medicamentos fundamentales son los fármacos de acción inhibidora de la calcineurina (ciclosporina o tacrólimus) y los esteroides. La rapamicina (sírólimus), el micofenolato mofetil y los anticuerpos antirreceptor de

IL-2 (basiliximab o daclizumab) ofrecen opciones alternativas (asociados a un anticalcineurínico y esteroide) de inmunodepresión primaria en pacientes de riesgo alto, o sustituye a los inhibidores de calcineurina en pacientes con insuficiencia renal, o si hay signos de toxicidad grave con los fármacos convencionales (19).

La búsqueda de un balance adecuado entre la inmunodepresión y sus riesgos parece concluir hacia la conveniencia de una inmunodepresión potente en el postoperatorio inmediato (inducción) y proteger al paciente de infección bacteriana, fúngica y viral en ese periodo. Es a un plazo medio y largo cuando con el conocimiento de su comportamiento previo se da más importancia a la individualización y búsqueda de la inmunodepresión mínima eficaz (11, 14).

## Resultados del trasplante

Aunque por lo que se ha expuesto se deduce la complejidad del curso posterior al trasplante hepático, de la posibilidad de morbilidad renal o del injerto a largo plazo, y del riesgo siempre presente de complicaciones graves, una vez pasado el postoperatorio inmediato, la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes son generalmente muy buenos. Sobrevivir el primer año es un factor asociado a la supervivencia larga, con menos del 10% de mortalidad en los siguientes 10 años.

## Conclusión

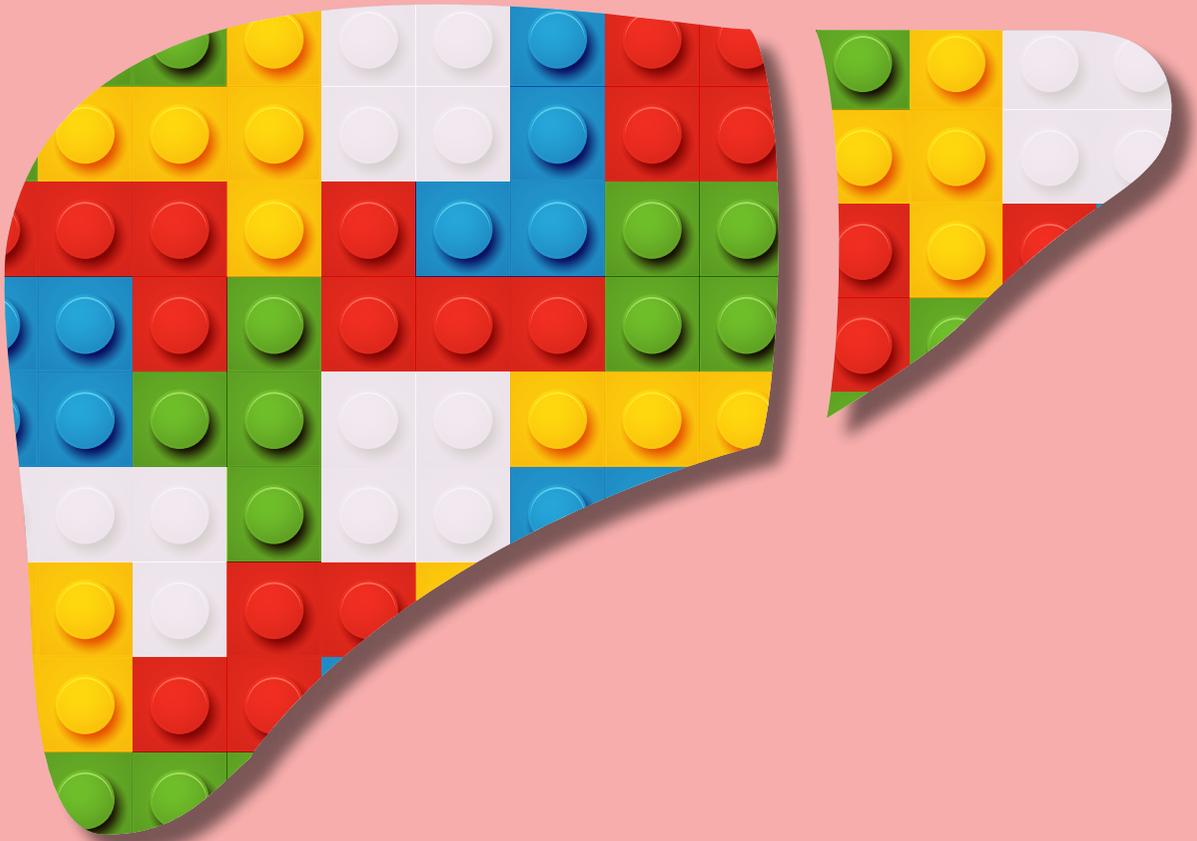
El TH en los pacientes pediátricos es el tratamiento de elección para múltiples condiciones que llevan a la insuficiencia hepática terminal. La mayoría de los casos corresponde a niños pequeños con cirrosis biliar en quienes el deterioro de su estado nutricional y complicaciones secundarias a la cirrosis son factores de mal pronóstico; se requiere un manejo multidisciplinario y una evaluación temprana para realizar un TH de forma oportuna.



# Referencias

1. López-Santamaría M, Gámez M, Murcia J, *et al.* Long-term follow-up of patients with biliary atresia successfully treated with hepatic portoenterostomy. The importance of sequential treatment. *Pediatr Surg Int* 1998; 13: 327-30.
2. Jones EA, Clement-Joner M, Wilson DL. Jagged1 expression in human embryos: correlation with the Alagille syndrome phenotype. *H Med Genet* 2000;37: 663-8.
3. Lykaveris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O..Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001;49: 431-5.
4. Bezerra JA, Ballatori WF. Intrahepatic cholestasis: order out of chaos. *Gastroenterology* 1999; 117:1496-8.
5. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, *et al.* The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001;120:1549-52.
6. Francavilla R, Castellana SP, Hadzic N, *et al.* Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *J Hepatol* 2000;32:986-92.
7. Lindstedt S, Holme E, Lock E, *et al.* Treatment of hereditary tyrosinemia type I by the inhibition of 4-hydroxy phenyl pyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992;340:813-7.
8. Sánchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, *et al.* A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:186-90.
9. Debray D, Lykaveris P, Gauthier F, *et al.* Outcome of cystic fibrosis associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. *J Hepatol* 1999;31: 77-83.
10. De Rave S, Tilanus HW, Van der Linden J, *et al.* The importance of orthotopic liver transplantation in acute hepatic failure. *Transpl Int* 2002;15: 29-33.
11. Pham YH, Miloh T. Liver Transplantation in Children. *Clin Liver Dis* 2018; 22:807-21.
12. López Santamaría M, Vázquez J, Gámez M, *et al.* Donor vascular grafts for arterial reconstruction in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1996;31: 600-3.
13. SPLIT Research Group. Studies of pediatric liver transplantation (SPLIT): year 2000 outcomes. *Transplantation* 2001;72: 463-76.
14. Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, *et al.* Pediatric liver transplantation. A single center experience spanning 20 years. *Transplantation* 2002;73:941-7.
15. Chen CL, Fan ST, Lee SA, *et al.* Living-donor liver transplantation: 12 years of experience in Asia. *Transplantation* 2003;75: S6-S11.
16. Gridelli B, Spada M, Petz W, *et al.* Split-liver transplantation eliminates the need for living-donor liver transplantation in children with end-stage cholestatic liver disease. *Transplantation* 2003;75:1197-203.
17. López Santamaría M, Martínez L, Hierro L, *et al.* Late biliary complications in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1999;34: 316-20.
18. Figueras J, Parés D, Munar-Qués M, *et al.* El trasplante hepático dominó o secuencial, ¿es una técnica factible? *Gastroenterol Hepatol* 2002;25: 225-9.
19. Evolution of immunosuppression in liver transplantation: contribution of cyclosporine. *Transplant Proc.* 2004;36 Suppl 2:S274-S84.







MÓDULO II

# Nutrición en el paciente cirrótico



# Consideraciones nutricionales en el paciente pediátrico con cirrosis hepática

Alejandra Consuelo Sánchez, Magali Reyes Apodaca

---

## I. Desnutrición y sarcopenia

La prevalencia de desnutrición en el paciente con enfermedad hepática avanzada (EHA) es alta. La desnutrición y la sarcopenia con frecuencia se presentan de forma simultánea y están dadas por mecanismos fisiológicos similares. La diferencia entre ellas sería que la desnutrición está definida como un desequilibrio de energía, proteínas y otros nutrientes, mientras que la sarcopenia está dada por pérdida de masa muscular, disminución de la fuerza y del desempeño físico (1-3). La prevalencia de desnutrición en pacientes pediátricos con EHA se ha reportado entre el 55% y el 80% (4, 5), mientras que la prevalencia de sarcopenia se conoce poco en la población pediátrica y es variable debido a que las definiciones utilizadas en los pocos trabajos que existen son diversas y, por lo general, no incluyen los criterios de evaluación de la función y desempeño muscular descritos en la definición de esta entidad. Sin embargo, las frecuencias descritas hasta ahora van desde un 23% hasta un 40% (2, 3, 6). En pacientes adultos con cirrosis se ha descrito en una frecuencia de más del 50%, siendo más común en hombres y en pacientes con Child Pugh mayor (7), por lo que podría esperarse que la sarcopenia sea aún más frecuente de lo descrito hasta ahora y que su prevalencia se incremente en los pacientes con cirrosis descompensada. Estos dos factores han demostrado un incremento significativo en la morbimortalidad del paciente con EHA, incluyendo desde luego a aquellos con cirrosis (4).

El estado nutricional de los pacientes con EHA se afecta por cuatro mecanismos principales: 1) Desequilibrio metabólico. 2) Incremento del estado catabólico. 3) Pérdida de energía por malabsorción. 4) Falta de ingesta calórica.

1. Desequilibrio metabólico. Este es producido por la propia disfunción de los hepatocitos, ocasionando alteración en el metabolismo de proteínas y aminoácidos, caracterizado por un incremento en el catabolismo de proteínas, de la ureagénesis y disminución en la síntesis proteica y de la relación de aminoácidos ramificados/



aromáticos. Los aminoácidos ramificados se reducen porque se aumenta su utilización como fuente de energía y para la eliminación del amonio en el músculo esquelético, mientras que los aminoácidos aromáticos aumentan debido a la disminución del metabolismo por insuficiencia hepática, derivación portosistémica y mayor liberación de proteínas de degradación en el hígado y el músculo. Respecto a los lípidos, se incrementa la lipólisis, la oxidación de ácidos grasos no esterificados y la cetogénesis, y por último, en el metabolismo de los hidratos de carbono existe una falla en la formación del glucógeno, con la consecuente afectación en la regulación de la glucosa, obligando al organismo a utilizar otras fuentes como los lípidos y proteínas que por cierto, frecuentemente son tomados de las propias reservas corporales para la gluconeogénesis (7, 8).

2. Los factores que promueven un estado catabólico son el aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, de catecolaminas y de amonio. La gran producción de citocinas proinflamatorias generalmente es desencadenada por procesos infecciosos. Estas citocinas, a través de diversas vías proteolíticas dependientes del ATP ubiquitina y factor nuclear  $\kappa$ B, producen un desgaste muscular. El incremento en la producción de catecolaminas es originado por eventos de estrés intenso, como ocurre en los estados de choque desencadenados ya sea por una infección o por pérdida de volumen sanguíneo, como sucede en las hemorragias variceales graves. Y por último, la hiperamonemia asociada a la propia insuficiencia hepática o desencadenada por condiciones de estrés grave, sobrerregula la producción de miostatina, la cual inhibe la síntesis y favorece el catabolismo de la proteína muscular. Es importante mencionar que el catabolismo es diferente de acuerdo con el sexo; en las mujeres, la depleción inicial es de los depósitos de grasa, mientras que en los hombres inicia con la masa muscular. Esto se ha descrito sobre todo en adolescentes y desde luego en adultos (7, 9, 10).
3. La pérdida de energía por malabsorción es fundamentalmente a expensas de las grasas, en los pacientes con colestasis, en donde existe alteración en la síntesis o excreción biliar, alterando el proceso de digestión-absorción de los triglicéridos de cadena larga, al impedirse la formación de micelas. Otro mecanismo que altera el funcionamiento de las sales

biliares en la digestión de las grasas es el incremento en su desconjugación, debido al sobrecrecimiento bacteriano que se genera, ya sea por el uso frecuente de antibióticos o por la estasis del líquido intestinal en el asa de la Y de Roux en los pacientes con atresia de vías biliares sometidos a una portoenteroanastomosis. En algunos casos también existe malabsorción de macronutrientes secundaria a la insuficiencia pancreática que se presenta en la desnutrición grave o en algunas enfermedades hepáticas de origen genético que también presentan afectación pancreática, como la colestasis familiar intrahepática progresiva o el síndrome de Alagille. Además, los pacientes cirróticos con hipertensión portal también pueden cursar con una enteropatía perdedora de proteínas, contribuyendo así a la pérdida de energía (8, 9).

4. La limitación en la ingesta de energía se presenta generalmente en los pacientes hepatopatas y especialmente en los cirróticos descompensados. Las razones son las siguientes:
  - Anorexia ocasionada por la disminución de la grelina, que es una hormona orexigénica; elevación del amonio y del triptofano que estimulan la actividad serotoninérgica y finalmente por incremento de las citocinas proinflamatorias, especialmente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) que alteran la vía nerviosa central del apetito. (4, 9).
  - Afectación del gusto producida por el uso de antibióticos, deficiencia de zinc, vitamina A, manganeso o bien por disbiosis de la cavidad oral (8).
  - Xerostomía también asociada a algunos medicamentos o procesos autoinmunes. Cuando se presenta, la ingesta de alimentos secos o muy sólidos se dificulta mucho (4, 8).
  - Las dietas insípidas con baja palatabilidad, ya sea por la reducida ingesta de sal como se recomienda en los pacientes con ascitis o bien en los casos con colestasis, en los que se recomiendan fórmulas adicionadas con triglicéridos de cadena media, que en muchas ocasiones también contienen proteínas hidrolizadas que modifican de manera importante el sabor de las mismas (4).
  - Saciedad temprana condicionada por la compresión que ejercen sobre el estómago tanto las visceromegalias como la ascitis, aunado a la dismotilidad que con frecuencia cursan estos pacientes (8-10).



- Ayunos prolongados, que son frecuentes en los pacientes cirróticos, indicados por complicaciones propias de la cirrosis, o bien por la realización de estudios. (8-10).

Otras alteraciones fisiológicas que deben tenerse en cuenta en la evaluación y manejo nutricional del paciente cirrótico son:

- El retardo en el crecimiento, el cual se explica en principio por la propia restricción calórico-proteica y se agrava por la producción de citocinas proinflamatorias que ocasionan resistencia a la hormona de crecimiento y bloqueo de las vías que involucran el IGF-1, además de que alteran el patrón de secreción de la hormona liberadora de gonadotropina, dañando la respuesta endógena de testosterona y retardando la progresión a la pubertad. La deficiencia de vitamina D, el selenio y el síndrome eutiroideo enfermo también afectan el crecimiento (11, 12).
- Incremento en el agua corporal debido a la disminución de las proteínas plasmáticas, lo que aunado a la vasodilatación periférica, favorece la depleción intravascular activando el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con la consecuente secreción de hormona antidiurética y retención renal de sodio y agua (13, 14).
- Hiponatremia dilucional secundaria a la retención de agua previamente comentada, la cual debe manejarse con mucho cuidado, ya que los niveles reales de sodio generalmente son normales o incluso elevados en estos pacientes. El potasio con frecuencia se encuentra depletado, debido al uso de diuréticos en el manejo de la ascitis (9, 13, 14).
- Deficiencia de vitaminas, minerales y oligoelementos, asociada a la malabsorción previamente descrita, así como en algunos casos a pérdidas urinarias, como ocurre con el zinc, el cual se liga a proteínas y cuando estas se encuentran disminuidas, entonces se pierde con facilidad. El hierro puede estar bajo, sobre todo cuando existe pérdida por hemorragia variceal (9).
- Incremento en los niveles de cobre y manganeso en los pacientes que cursan con colestasis, ya que estos habitualmente son excretados en la bilis, por lo que se recomienda administrarlos con cautela en aquellos pacientes que requieran nutrición parenteral (4, 15).

## II. Evaluación nutricional del paciente pediátrico con cirrosis

### a) Evaluación clínica

Para poder establecer un tratamiento nutricional adecuado en el paciente cirrótico es prioritario no solo conocer claramente cuál es su estado nutricional, sino identificar todas las características clínicas que presenta, pues algunas de ellas pueden ser parte de comorbilidades asociadas y tener una participación importante en la limitación de la ingesta calórica o en la pérdida de energía y otras manifestaciones clínicas podrían ser consecuencia de deficiencias nutricionales específicas (Tabla 1) y su tratamiento tiene una repercusión importante en la recuperación nutricional.

### b) Evaluación antropométrica

La identificación temprana de la desnutrición en el paciente con EHA es fundamental para poder realizar una intervención nutricional oportuna y adecuada. La evaluación antropométrica es la pieza clave para ello y siempre deberá realizarse de forma completa, incluyendo peso, talla, pliegue cutáneo tricipital (PCT), circunferencia media de brazo (CMB) y, en menores de 3 años, perímetro cefálico.

Se recomienda utilizar los parámetros de crecimiento de peso para la talla (PT), talla para la edad (TE), perímetro cefálico para la edad, así como índice de masa corporal (IMC), de acuerdo con los estándares de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en niños menores de 2 años, mientras que para evaluar el crecimiento entre 2 y 20 años se recomienda utilizar los parámetros establecidos por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés). Se ha establecido que un paciente presenta desnutrición grave si su peso para la talla se encuentra 2 desviaciones estándar por debajo de la mediana o bien por debajo del percentil 3 de cualquiera de las tablas previamente referidas, sin embargo, una proporción del peso para la talla menor del 85% puede ser una alerta de que el paciente se encuentra en riesgo de desnutrición. Si bien la TE puede verse afectada por la enfermedad hepática, se debe documentar la presencia de desnutrición como antecedente para etiquetar la afección en la talla como resultado de una desnutrición crónica. Asimismo, debe evaluarse la talla blanco familiar en los pacientes de 5 años o más al momento de inter-



**Tabla 1.** Signos y síntomas asociados a deficiencias nutricionales en el paciente pediátrico con cirrosis.

Signo o síntoma	Alteración probable
Anorexia, náusea, regurgitaciones, pirosis, vómito, disfagia, sensación de plenitud temprana	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis, dispepsia, compresión gástrica por visceromegalias y/o ascitis
Diarrea Esteatorrea-ictericia	Disbiosis Colestasis con malabsorción de grasas secundaria
Hematemesis o melena Palidez	Sangrado de tubo digestivo por ruptura variceal Deficiencia de hierro
Moretones frecuentes con el mínimo trauma, epistaxis de repetición o hemorragia gingival	Deficiencia de vitamina K, plaquetopenia por secuestro esplénico
Alteración en el patrón de sueño-vigilia, irritabilidad o tendencia a la somnolencia	Encefalopatía hepática
Evolución del progreso neurocognitivo. Historia de caídas frecuentes o pérdida de las habilidades motoras, reflejos osteotendinosos disminuidos o ausentes, debilidad de las extremidades, marcha atáxica, disfunción de la columna	Deficiencia de vitamina B12 o vitamina E
Fracturas frecuentes, fontanela anterior abierta, rosario torácico y arqueamiento de extremidades, alteraciones dentales	Deficiencia de vitamina D, calcio y fósforo
Glositis, estomatitis, queilitis	Deficiencia de folatos, riboflavina, niacina, vitamina B12 y hierro
Dermatitis descamativa y cabello seco/ dermatitis descamativa periorificial	Deficiencias vitamínicas o de ácidos grasos esenciales/ deficiencia de zinc
Xantomas en manos, codos, rodillas y tobillos	Dislipidemia
En el abdomen, red venosa colateral en cabeza de medusa, esplenomegalia y ascitis, edema de extremidades	En el paciente hepatópata, sugiere fibrosis hepática avanzada y muy probablemente disfunción hepática grave con hipoalbuminemia

pretar el percentil de la TE. Cualquier disminución en los carriles de crecimiento debe orientar a que la intervención nutricional no es suficiente para el paciente, por lo que, se deberán identificar factores socioeconómicos y culturales que puedan estar involucrados en la condición nutricional del paciente o que comprometan su seguridad alimentaria (5, 16).

Una de las principales limitaciones en la evaluación antropométrica del paciente pediátrico con cirrosis es la presencia de ascitis y visceromegalias, que afectan la precisión del peso, por lo que nunca se deberá considerar como marcador único del estado nutricional. En este contexto, la CMB y el PCT pueden ofrecer información más valiosa, debido a que no son afectadas por estas condiciones (5, 17).

La medición del CMB es útil para evaluar cambios en el estado nutricional a corto y largo plazo. La OMS la utiliza como marcador independiente para identificar desnutrición aguda grave en pacientes entre 6-60 meses cuando se encuentra <115 mm. Asimismo, en mayores de cinco años, los valores z para CMB por debajo de 2 DS o del percentil 3 en las tablas de CDC, pueden identificar a los pacientes con desnutrición grave (18). El PCT permite realizar una estimación aproximada del área grasa del brazo, su medición < percentil 5, ya sea por referencia de la OMS o de la CDC, se ha asociado a un mayor riesgo de días de estancia hospitalaria en pacientes pediátricos en lista de espera para trasplante hepático. La medición del PCT, con la técnica adecuada, permite identificar oportunamente una desproporción en la cantidad de masa muscular y masa grasa. Para determinar la composición corporal mediante plicometría, se deben realizar al menos cuatro mediciones de diferentes pliegues cutáneos; no obstante, en el caso de los pacientes pediátricos con cirrosis, la medición del pliegue suprailíaco puede tener gran variabilidad cuando existe ascitis, por tanto, al no ser confiable alguno de los pliegues, no puede estimarse la composición corporal por este método (5). Se ha encontrado que tanto el PCT como la CMB pueden tener una buena correlación con la composición corporal evaluada a través de métodos objetivos como la densitometría ósea (DEXA, por sus siglas en inglés de *Dual-energy x-ray absorptiometry*). De ambas mediciones, la CMB es la que más destaca con un coeficiente de correlación de 0.90, mientras que en el caso del PCT es de 0.67 (5, 19). El DEXA consiste en la medición en el cuerpo completo del contenido mineral óseo, masa grasa y masa libre de grasa.



La bioimpedancia eléctrica es otro de los métodos que permiten evaluar la composición corporal y tiene buena concordancia con el DEXA. En la población pediátrica, no obstante, la precisión de este método está estrechamente relacionada con los líquidos corporales del sujeto, por lo que, en pacientes cirróticos con ascitis, puede ser impreciso.

Estos métodos diagnósticos son muy costosos y se requieren equipos especializados. En pacientes pequeños no es factible realizarlos, porque se necesita la cooperación del enfermo. Por estas razones, la posibilidad de realizar el monitoreo nutricional a través de ellos es poco factible en la mayoría de los centros de atención médica (16-19).

En relación a la identificación de la sarcopenia, aún no están del todo establecidos los criterios para definirla en población pediátrica. La identificación de la masa muscular pudiera evaluarse a través del DEXA, resonancia magnética (RM) o tomografía computada (TC). Aunque no se ha establecido con precisión cuál es la mejor área a evaluar, la mayoría de los trabajos establecen que el área muscular a la altura de la tercera vértebra lumbar podría correlacionar con la composición corporal completa. Utilizando el DEXA la evaluación de la masa magra apendicular pudiera ser un buen indicador para la sarcopenia, sin embargo, en pacientes pubertos, la sarcopenia puede ser sobreestimada en hombres y subestimada en mujeres, por lo que se ha sugerido que la edad y el género podrían tener una influencia en la interpretación de sarcopenia con este método (3, 15).

La evaluación de la función muscular es parte importante del diagnóstico de sarcopenia y en pediatría los métodos para su evaluación aún son heterogéneos.

Hasta ahora solo existe un trabajo que ha utilizado un dinamómetro para la evaluar la fuerza muscular en niños escolares, como parte del diagnóstico de sarcopenia (6).

Finalmente, se recomienda evaluar periódicamente a todo paciente con EHA con desnutrición grave, especial-

mente a los cirróticos descompensados. La antropometría deberá realizarse dos veces por semana o al menos dos veces al mes para asegurar que la intervención nutricional sea efectiva y, en caso necesario, realizar los ajustes a la dieta de forma oportuna. Los pacientes con un compromiso nutricional moderado o leve deberán contar con una evaluación antropométrica al menos cada tres meses. Siempre deberá tenerse en cuenta que la depleción de la masa muscular es altamente sugestiva de sarcopenia (17).

## Conclusiones

- Los factores que afectan el estado nutricional del paciente pediátrico con cirrosis son múltiples y van desde las limitaciones en la ingesta de nutrientes, pasando por la alteración en el metabolismo energético, así como de los macro y micronutrientes, y terminando con la pérdida de energía por malabsorción.
- La identificación oportuna de estos factores, de la condición nutricional en la que se encuentra a través de una antropometría completa, desde la primera evaluación clínica del paciente y de las características clínicas que sugieran deficiencias específicas de vitaminas o minerales, permitirá establecer un manejo nutricional completo y adecuado, teniendo en cuenta que de preferencia, debe evitarse la desnutrición o sarcopenia y en caso de que ocurran deberán tratarse lo antes posible ya que la morbilidad se incrementa significativamente cuando se presentan estas dos entidades.
- Se ha demostrado que los pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante hepático, tienen mayor oportunidad de llegar a ser trasplantados y de tener una mejor evolución postrasplante, si su estado nutricional es adecuado.



# Referencias

1. Aby ES, Saab S. Frailty, Sarcopenia and Malnutrition in Cirrhotic Patients. *Clin Liver Dis* 2019;23:589-605.
2. Merli M. Pediatric sarcopenia: exploring a new concept in children with chronic liver disease. *R Pediatr (Rio J)* 2020;96:406-8.
3. Hwa Ooi P, Thompson-Hodgetts S, Pritchard-Wiart L, et al. Pediatric Sarcopenia: A paradigm in the Overall Definition of Malnutrition in Children? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2019;0:1-12.
4. Larson-Nath C, Goday P. Malnutrition in Children With Chronic Disease. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(3):349-58.
5. Song T, Mu Y, Gong X, Ma W, Li L. Screening for nutritional risk in hospitalized children with liver disease. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017;26:1107-12.
6. Rezende IFB, Conceição-Machado MEP, Souza VS, et al. Sarcopenia in children and adolescents with chronic liver disease. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96:439-46.
7. Bunchorntavakul C, Reddy KR Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;00:1-14.
8. Reddy YK, Maliakkal B, Agbim U. Nutrition in Chronic Liver Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019;17:602-18.
9. Nightingale S, Ng VL. Optimizing nutritional management in children with chronic liver disease. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56(5):1161-83.
10. Yang CH, Perumpail BJ, Yoo ER, et al. Nutritional Needs and Support for Children with Chronic Liver Disease. *Nutrients.* 2017; 9:1127-46.



11. Kyle UG, Shekerdemian LS, Coss-Bu JA. Growth failure and nutrition considerations in chronic childhood wasting diseases. *Nutr Clin Pract.* 2015;30:227-38.
12. Ön S.S, Acar S, Demir K, *et al.* Evaluation of Thyroid Function Tests in Children with Chronic Liver Diseases. *Journal Clinical Research Pediatric Endocrinology* 2020;12:143-49.
13. Young S, Kwarta E, Azzam R, *et al.* Nutrition assessment and support in children with end-stage liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013;28:317-29.
14. Lane ER, Hsu EK, Murray K. Management of ascites in children. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2015 9: 1281-92.
15. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019;38:485-521.
16. da Silva FV, Ferri P M, Nascentes Queiroz T C, *et al.* Nutritional evaluation of children with chronic cholestatic disease. *J Pediatrics* 2016;92:197-205.
17. Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, *et al.* Nutrition Support of Children with Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the NASPGHAN and ESPGHAN, *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2019;69:498-511.
18. Perteet-Jackson AD, Earthman CP, Larson-Nath CM. Body Composition Post Pediatric Liver Transplant: Implications and Assessment. *Nutr Clin Pract* 2020 <https://doi.org/10.1002/ncp.10601>.
19. Hurtado-López EF, Vásquez-Garibay EM, Trujillo X, Larrosa-Haro A. Body Composition Predicts Growth in Infants and Toddlers With Chronic Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:e117-e119.





# Manejo nutricional del paciente pediátrico con cirrosis hepática

Magali Reyes Apodaca, Alejandra Consuelo Sánchez

---

## Introducción

En el capítulo anterior, se ha explicado detalladamente los mecanismos por los cuales un paciente cirrótico desarrolla desnutrición y sarcopenia. Así mismo se ha enfatizado en la importancia de revisar y analizar todos los factores que afectan el estado nutricional de estos pacientes y la relevancia de realizar una evaluación nutricional completa. En este capítulo se ofrecerá al lector los principales aspectos de los requerimientos de macro y micro nutrientes esenciales para mantener un adecuado estado nutricional en el paciente pediátrico con cirrosis hepática.

## Requerimientos energéticos

La estimación de los requerimientos energéticos en pediatría es uno de los principales retos, ya que son dinámicos debido a las diferentes etapas del crecimiento. En el caso de los pacientes pediátricos con cirrosis, este reto es aún mayor dadas todas las alteraciones metabólicas que presentan.

El aporte calórico adecuado se asocia a la buena respuesta clínica del paciente. Idealmente, los requerimientos energéticos se estiman mediante calorimetría indirecta, considerada el estándar de oro. Este método permite la medición del gasto energético a través de la cuantificación del consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono. No obstante, no todos los centros de atención médica cuentan con este recurso y por eso se sugiere iniciar con los requerimientos de energía establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de acuerdo con el sexo y la edad, para luego realizar los ajustes correspondientes según la evolución nutricional (1, 2).

Las fórmulas predictivas para estimar los requerimientos energéticos, como Schofield, no son adecuadas para pacientes pediátricos con enfermedad hepática avanzada (EHA) y mucho menos en enfermos con cirrosis, ya que tienen un alto grado de variación en comparación con la calorimetría indirecta y pueden subestimar los requerimientos de energía,



al no considerar el estado hipercatabólico del paciente, por lo que su uso para establecer la meta calórica puede propiciar desnutrición (1-3).

Se ha identificado que, en pacientes pediátricos con EHA, los requerimientos de energía se incrementan entre un 127% y un 150%, respecto a los requerimientos en niños sanos (3).

Uno de los principales retos para mejorar y mantener el estado nutricional del paciente pediátrico con cirrosis es cubrir el elevado aporte calórico. Estos pacientes tienen diversas alteraciones que comprometen la ingesta alimentaria, lo que dificulta alcanzar la meta calórica, sin embargo, lograrla siempre debe considerarse una prioridad.

Cuando la meta calórica no se alcance en las dos primeras semanas o como máximo cuatro del inicio de la intervención nutricional y tampoco haya evolución antropométrica, se deberá considerar el inicio de la alimentación enteral a través de una sonda nasogástrica o transpilórica, idealmente de algún material suave como el silicón para evitar el daño de la mucosa esófago-gástrica, con el objetivo de asegurar la meta energética. La vigilancia estrecha de su evolución nutricional es fundamental para hacer los ajustes en el aporte energético de una forma dinámica y oportuna, a fin de promover la recuperación nutricional (1, 3, 4).

### Requerimientos de proteína

El requerimiento proteico del paciente pediátrico es variable y tiene una estrecha relación con su crecimiento y ganancia ponderal. A esto se suman las alteraciones en el metabolismo de las proteínas, lo que incrementa los requerimientos en el paciente cirrótico. Se ha sugerido iniciar con las recomendaciones de la OMS de acuerdo con el sexo y la edad, no obstante, se ha identificado que los pacientes con cirrosis pueden requerir entre 2-4 g/kg de proteína total para asegurar el crecimiento y el desarrollo (5-6).

Es importante considerar que los pacientes con ascitis pueden tener pérdidas de proteínas por fugas al tercer espacio, por evacuaciones o por orina, por lo que la estimación del aporte proteico debe considerar estas pérdidas, además de asociarlo con la evolución nutricional del paciente (3, 4).

No se recomienda realizar restricción de proteínas en pacientes pediátricos con EHA, incluso en aquellos con cirrosis. En caso de un episodio de encefalopatía hepática, con niveles de amonio entre 150-200  $\mu\text{Mol/l}$ , los cuales representan un riesgo mayor de edema cerebral, se podrá

considerar suspender o disminuir el aporte proteico durante un periodo máximo de 48 horas. La disminución del aporte proteico no justifica la reducción el aporte energético; siempre se debe cubrir plenamente la meta energética para evitar el catabolismo y la exacerbación de la encefalopatía (3, 5, 7, 8).

Los suplementos orales de aminoácidos de cadena ramificada (AACR), compuestos por valina, leucina e isoleucina, han mostrado ser efectivos en el manejo de la encefalopatía hepática en adultos, dado que escapan al catabolismo hepático en el primer paso y su eliminación se produce principalmente a través del músculo esquelético. En pediatría, este efecto no se ha demostrado, sin embargo, existen dos estudios que sugieren que el uso de los AACR favorecen el incremento de peso y de la masa libre de grasa, por lo que, en conjunto con un aporte energético apropiado, podrían contribuir a la recuperación nutricional de los pacientes pediátricos con cirrosis (3, 9).

### Aporte de hidratos de carbono

Debido a las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono es importante en los pacientes con EHA realizar un monitoreo estrecho de la glucosa, así como asegurar una adecuada ingesta de hidratos de carbono y evitar ayunos prolongados. Los pacientes lactantes con EHA presentan un mayor riesgo de hipoglucemias, por lo que ocasionalmente puede ser necesario utilizar una sonda nasogástrica para ofrecer alimentación enteral con un flujo constante de glucosa con el objetivo de evitar hipoglucemias. En pacientes escolares se pueden establecer periodos de ayuno máximo de cuatro horas para favorecer una adecuada regulación de la glucosa (3, 10). En pacientes adultos con cirrosis se ha demostrado que una colación nocturna con aporte de hidratos de carbono mejora el metabolismo proteico y el balance nitrogenado.

Idealmente, el aporte energético a través de hidratos de carbono debe ser entre el 50% y el 60%, cuidando que la cantidad de azúcares simples sea menor del 10% de los requerimientos estimados (1, 3).

### Aporte de grasas

Las grasas son los alimentos que proveen el mayor aporte calórico y son ideales para incrementar la densidad energética de los alimentos, lo que es de gran utilidad en los pacientes pediátricos con cirrosis que presentan saciedad temprana.



La proporción de grasas de la dieta deberá ser como la de una dieta normal, de un 25% a un 30% del aporte energético estimado. El uso de triglicéridos de cadena media (TCM) se recomienda en los pacientes con malabsorción intestinal asociada a colestasis. Los TCM no requieren el proceso de solubilización de las sales biliares y pasan directamente a la circulación portal, por lo que se absorben prácticamente en su totalidad, siendo una excelente herramienta para incrementar el aporte energético, sobre todo en aquellos enfermos con desnutrición grave (11).

El aporte recomendado de TCM oscila del 30% al 70% del total de las grasas, con la finalidad de no eliminar los triglicéridos de cadena larga (TCL), que proporcionan ácidos grasos esenciales (AGE). Se debe vigilar la proporción de TCM/TCL, ya que aportes mayores al 80% de TCM del total de las grasas incrementan el riesgo de deficiencia de AGE, principalmente en lactantes que utilicen fórmulas que ya están enriquecidas con TCM. Algunas vitaminas liposolubles pueden permanecer en niveles subóptimos debido a la deficiencia de AGE (3, 11).

## Vitaminas y minerales

La deficiencia de vitaminas liposolubles se presenta entre el 20% y el 35%, principalmente en aquellos que cursan con colestasis, y cuanto más grave sea ésta, mayor será el grado de malabsorción (11).

### Vitamina A

La deficiencia de vitamina A, en pacientes con colestasis, ocurre por la reducción intraluminal de la bilis que limita la hidrólisis de los ésteres de retinol a retinol y la formación de micelas para la absorción. Los transportadores de vitamina también pueden verse afectados en pacientes con cirrosis por alteraciones en la síntesis de proteínas. La suplementación sugerida en pacientes pediátricos es de 5000 UI <10 kg y 10,000 UI al día en >10 kg (11, 12).

### Vitamina D

La deficiencia de vitamina D está condicionada por el grado de malabsorción del paciente, sobre todo si presenta colestasis, además, la gravedad de la enfermedad hepática puede afectar la hidroxilación de vitamina D. Otros factores que pueden contribuir a su deficiencia son la ingesta insuficiente y la baja exposición solar (1, 11).

Más del 50% de los pacientes pueden cursar con deficiencia de vitamina D. Se ha observado que al menos el 28% de los niños con enfermedad hepática crónica persisten con insuficiencia a pesar de la suplementación. De ahí que monitorizar los niveles de vitamina D de manera rutinaria permitirá identificar oportunamente niveles subóptimos que afecten la salud mineral ósea.

Idealmente, la suplementación debe realizarse con vitamina D<sub>3</sub>, ya que tiene una mejor absorción. De acuerdo con los niveles séricos de 25-OH-vitamina D, se puede seguir el siguiente esquema: <10 ng/ml: 5000 UI/día, 11-19 ng/ml: 4000 UI/día, 20-29 ng/ml: 3000 UI/día. En el caso de pacientes <40 kg, la dosis recomendada será de 120-200 UI/kg. El esquema anterior estará condicionado al incremento en los niveles séricos. Algunos pacientes pueden requerir dosis mayores o dosis intramusculares (1, 3, 11).

### Vitamina E

El 77% de los pacientes con colestasis presenta deficiencia de vitamina E. Más allá de los marcadores séricos, se recomienda prestar atención a los síntomas neurológicos, como neuropatía periférica, miopatía o disfunción espino-cerebelar. La presentación hidrosoluble D- $\alpha$ -tocoferol polietilenglicol 1000 succinato (TPGS), al no requerir sales biliares para su absorción, ayuda a la rápida reversión de la deficiencia y a reducir el riesgo de complicaciones neurológicas, a excepción de la disfunción espino-cerebelar (3, 11, 13).

Las dosis sugeridas para pacientes pediátricos con EHA: 15-25 UI/kg/día o 50-400 UI/día, de preferencia con TPGS. Cualquier modificación de la dosis deberá acompañarse de una respuesta clínica o normalización de los niveles séricos (3).

### Vitamina K

En el paciente con cirrosis es fundamental, ya que tiene un papel esencial en la coagulación. Factores de coagulación II, VII, IX y X son dependientes de la vitamina K. También participa en la homeostasis de calcio al ser cofactor del gamma-glutamil carboxilasa. La vigilancia constante de los tiempos de coagulación en pacientes con riesgo de sangrado es esencial para identificar deficiencia de vitamina K (1, 3, 11).

La dosis recomendada de vitamina K es de 2.5-5 mg/día de 2-7 veces por semana. En los pacientes con coles-



tasis que pueden tener malabsorción de esta vitamina se sugiere su administración intravenosa en dosis de hasta 10 mg/día (3).

### Minerales

En relación al aporte de minerales, se deberán cubrir las recomendaciones para la edad. Los pacientes pediátricos con cirrosis tienen riesgo de presentar deficiencia de minerales, debido a factores como la reducción de la ingesta alimentaria, alteraciones en la función o estructura de la microbiota, así como la malabsorción.

Pacientes con suplementación de vitamina D deben tener un aporte extra de calcio para evitar hipocalcemia secundaria en el incremento de la mineralización ósea. El aporte sugerido de calcio elemento es de 25-100 mg/kg/día (3, 11).

## Situaciones especiales de alimentación

### Alimentación enteral

Es recomendable que los pacientes con cirrosis puedan cumplir los requerimientos energéticos estimados mediante dieta sólida, no obstante, por diferentes causas, ocasionalmente no es factible que se cumpla, pero el compromiso del estado nutricional se incrementa cuanto más se espera a que el paciente alcance la meta calórica. Bajo estas circunstancias, el uso de alimentación enteral mediante vía oral o por sonda, preferentemente nasogástrica o transpilórica, se deberá considerar para ofrecer una dieta con alta densidad energética, 1-1.5 kcal/ml hasta que se observe una recuperación nutricional (3, 6).

La intervención con nutrición enteral también deberá considerarse en pacientes con una CMB < percentil 5 y en aquellos con dificultad para cubrir sus requerimientos estimados. Se puede administrar de manera continua, intermitente o en bolos (5).

### Nutrición parenteral total

El uso de nutrición parental total (NPT) es el último paso para lograr la recuperación nutricional. Aunque el impacto de la NPT no ha sido claramente demostrado en los pacientes con cirrosis, es la intervención más viable cuando la dieta sólida y la alimentación enteral no han sido efectivas en el proceso de recuperación nutricional y en aquellos

pacientes con contraindicación de la vía enteral/oral. Un estudio realizado en pacientes pediátricos con atresia de vías biliares identificó que la NPT puede ayudar a normalizar el peso, CMB y PCT (3, 14).

El uso de NPT puede verse con mayor frecuencia que con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados por complicaciones de cirrosis o bien si tienen contraindicación de la vía oral o enteral durante más de 72 horas. Es recomendable iniciar NPT con el objetivo de evitar el deterioro nutricional debido al ayuno prolongado (14).

### Restricción de sodio en paciente pediátrico con cirrosis

La presencia de ascitis es una de las principales complicaciones en el paciente pediátrico con cirrosis. Estos casos son manejados de manera rutinaria con diuréticos y dieta de restricción de sodio (6).

Una de las principales desventajas de la dieta hiposódica (<2 mEq/kg/día) es que compromete la ingesta energética por la palatabilidad, es por eso, que la restricción de sodio solo deberá considerarse en aquellos pacientes con datos clínicos de ascitis descompensada o edema generalizado (6, 10).

En pacientes cirróticos compensados es posible hacer una recomendación general para limitar la ingesta de alimentos muy altos en sodio, como embutidos, enlatados o encurtidos (10).

## Conclusiones

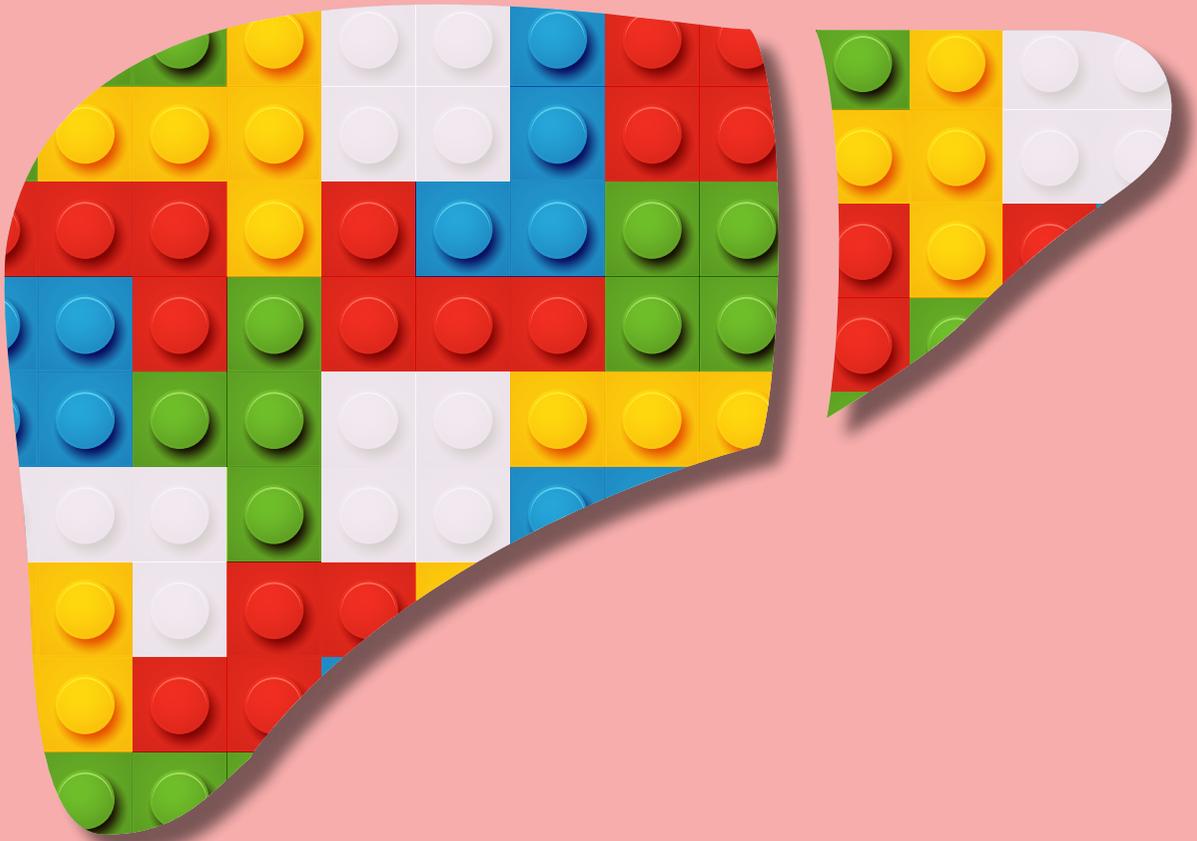
- El cumplimiento de las metas nutricionales en el paciente pediátrico con cirrosis hepática deben de ser una prioridad en la vigilancia del estado nutricional, es importante recalcar que las necesidades energéticas pueden variar en relación al estado de compensación de la cirrosis y de las complicaciones agregadas, por lo que su identificación oportuna es imprescindible para realizar la intervención nutricional en tiempo y forma, cualquier modificación de la dieta debe ir de la mano con la evolución antropométrica.
- Esta vigilancia deberá ser más frecuente en aquellos pacientes con desnutrición grave, con el objetivo de identificar condiciones especiales que requieran el uso de nutrición enteral o nutrición parenteral total.



# Referencias

1. Young S, Kwarta E, Azzam R, Sentongo T. Nutrition assessment and support in children with end-stage liver disease. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2013;28:317-29.
2. Kyrana E, Williams JE, Wells J C, Dhawan A. Resting Energy Expenditure of Children With End-stage Chronic Liver Disease Before and After Liver Transplantation. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2019;69:102-07.
3. Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, *et al.* Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2019;69:498-511.
4. Reddy YK, Maliakkal B, Agbim U. Nutrition in Chronic Liver Disease. *Current treatment options in gastroenterology* 2019;17:602-18.
5. Leon CD, Lerret SM. Role of Nutrition and Feeding for the Chronically Ill Pediatric Liver Patient Awaiting Liver Transplant. *Gastroenterology nursing: the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates*, 2017;40:109-116.
6. Smart K M, Alex G, Hardikar W. Feeding the child with liver disease: a review and practical clinical guide. *J Gastroenterol Hepat* 2011;26: 810-15.
7. Squires J E, McKiernan P, Squires RH.). Acute Liver Failure: An Update. *Clinics in liver disease* 2018;22: 773-805.
8. Bhatt H, Rao GS. Management of Acute Liver Failure: A Pediatric Perspective. *Current pediatrics reports*, 2018;6, 246-57.
9. Ooi PH, Gilmour SM, Yap J, Mager DR Effects of branched chain amino acid supplementation on patient care outcomes in adults and children with liver cirrhosis: A systematic review. *Clinical nutrition ESPEN* 2018;28:41-51.
10. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy, *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland) 2020; 39(12), 3533-62.
11. Yang CH, Perumpail BJ, Yoo ER, *et al.* Nutritional Needs and Support for Children with Chronic Liver Disease. *Nutrients* 2017; 9;1127.
12. Nightingale S, Ng V L. Optimizing nutritional management in children with chronic liver disease. *Ped Clin Nor Am* 2009 56;1161-83.
13. Veraldi S, Pietrobattista A, Liccardo D, *et al.* Fat soluble vitamins deficiency in pediatric chronic liver disease: The impact of liver transplantation. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*.2020;52: 308-13.
14. Sullivan JS, Sundaram SS, Pan Z, Sokol RJ. Parenteral nutrition supplementation in biliary atresia patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18:120-28.





A decorative border made of colorful LEGO bricks in yellow, green, red, blue, orange, and grey, arranged in a stepped pattern around the central text.

MÓDULO III

# Encefalopatía hepática



# Encefalopatía hepática, clasificación y estudios diagnósticos

Martha Paola Sánchez Soto, Renata Ivonne Alcántara García,  
Flora Elva Zárate Mondragón

---

## Definición

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación frecuente y una de las manifestaciones más debilitantes de la enfermedad hepática, ya que afecta severamente la calidad de vida de los pacientes y de los cuidadores (1). Se define como una disfunción cerebral representada por un amplio espectro de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas no específicas, condicionada por insuficiencia hepática aguda, crónica y/o shunt portosistémico. Dichas manifestaciones van desde alteraciones subclínicas hasta el coma y debe excluirse cualquier enfermedad extrínseca (2, 3, 4, 5).

Se reporta una prevalencia en niños cirróticos entre el 30% y el 40%. En pacientes con encefalopatía hepática de cambios mínimos (EHm), los datos aún son insuficientes, aunque se reporta que puede llegar a ser hasta de un 50% (1, 5).

El riesgo para el primer episodio de EH evidente (EHE) a cinco años del diagnóstico de cirrosis se presenta entre el 5% y el 25%; depende de la presencia de los factores de riesgo asociados. A partir del primer evento, el riesgo acumulado al año es del 40%. En EH recurrente (EHR), después del tratamiento con lactulosa existe un riesgo acumulado en seis meses del 40% (1, 6-9).

Los estudios de cohortes basados en pacientes cirróticos con EHE tienen un tiempo de supervivencia media de pocos meses, incrementándose hasta dos veces su riesgo de mortalidad durante un año, al compararse con los pacientes cirróticos sin EH (1, 2).

Sus manifestaciones clínicas son muy variadas y van desde alteración en la atención, memoria, velocidad psicomotora, habilidad visoespacial, cambios en la personalidad, apatía, desinhibición, alteraciones en la conciencia y función motora, alteración en el ciclo vigilia-sueño, desorientación en el tiempo y el espacio, comportamiento inadecuado, agitación-somnolencia, estupor y finalmente coma (1, 2, 4).



## Clasificación

La EH se puede dividir en:

- a. EH Evidente (EHE): cuando se presentan anomalías neurológicas y psiquiátricas.
- b. EH de cambios mínimos (EHm): sin presencia de manifestaciones clínicas detectables, pero con pruebas neuropsiquiátricas, neurológicas o electrofisiológicas anormales (2, 5).

Los grados de encefalopatía definidos con los Criterios de West Haven (WHC) que se usan para categorizar la EHE no son reproducibles entre los observadores, de ahí que nuevas clasificaciones hayan sido desarrolladas con resultados más exactos para valorar la EH de manera complementaria y utilizar la escala de coma de Glasgow modificada para valorar a los lactantes o preescolares (2, 5, 10).

La EH se puede clasificar de acuerdo con los siguientes cuatro factores:

### Factor I. Enfermedad hepática subyacente

- Tipo A: resultante de falla hepática aguda.
- Tipo B: resultante de bypass portosistémicos.
- Tipo C: resultante de cirrosis.

Las manifestaciones de los dos últimos son similares, a diferencia del tipo A, donde los hallazgos son asociados al incremento de la presión intracraneal y el riesgo de herniación cerebral aumentado (1, 3, 4, 5).

### Factor II. Gravedad de las manifestaciones

Ver Tabla 1: WHC y descripción clínica; también se utiliza para propósitos clínicos y de investigación (1, 3-5).

### Factor III. Tiempo de presentación

- EH episódica: más de seis meses desde el último evento de EH.
- EH recurrente: intervalo de seis meses o menos desde el último evento de EH.
- EH persistente: la alteración de la conducta siempre está presente, existiendo recaída de síntomas de EH (1, 3-5).

### Factor IV. Presencia de factores precipitantes

- Sin factores precipitantes.
- Con factores precipitantes: son identificados en casi todos los episodios (infecciones, sangrado del tubo digestivo, sobredosis de diuréticos, desórdenes electrolíticos, constipación) (1, 3-5).

## Estudios para el diagnóstico

El diagnóstico debe ser de exclusión. Se tienen que descartar otras causas de disfunción cerebral, ya que produce un amplio espectro de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas no específicas. En la EHm se alteran las pruebas orientadas a la atención, la memoria de trabajo, la velocidad psicomotora y la capacidad visuoespacial, así como las medidas electrofisiológicas y otras medidas cerebrales funcionales. Cuando progresa se presenta apatía, irritabilidad, desinhibición, alteraciones de la función motora, asterixis (puede estar presente en otras patologías como uremia; no es patognomónico de encefalopatía hepática) y alteración del estado de alerta, del ciclo sueño-vigilia, desorientación en el tiempo y espacio así como un inapropiado comportamiento y estado de confusión agudo con agitación o somnolencia, estupor y finalmente coma (1, 3-5, 11).

En pacientes no comatosos se presentan anomalías motoras como hipertonia, hiperreflexia, Babinski positivo y los reflejos osteotendinosos profundos pueden estar disminuidos o ausentes en pacientes en coma, aunque puede haber signos piramidales. Disfunción extrapiramidal, hipomimia, rigidez muscular, bradicinesia, hipocinesia, habla lenta y monótona, temblor tipo parkinsoniano y discinesia, además de disminución de movimientos voluntarios son hallazgos comunes (1, 3-5, 11).

Las pruebas clínicas para EHm se pueden dividir de dos tipos: psicométricas y neurofisiológicas. Se pueden incorporar a un protocolo para la evaluación clínica de pacientes con cirrosis de manera rutinaria (11-13).

- a. Prueba de conexión numérica (PCN). La PCN o de trazabilidad se ha realizado durante muchos años y es fácil de administrar en un entorno clínico. Las medidas repetidas pueden indicar una respuesta al tratamiento o una progresión. Cuando la prueba se administra repetidamente puede haber un efecto de “entrenamiento”, aunque el resultado de esto sobre la confiabilidad no está claro (11-15).



**Tabla 1:** Criterios de West Haven y descripción clínica.

	CLÍNICA	DESCRIPCIÓN	CRITERIOS	COMENTARIOS
<b>Mínima</b>	Asintomático	Alteraciones en pruebas psicométricas y neuropsicológicas que exploran la velocidad psicomotora, funciones ejecutoras o alteraciones neurofisiológicas. Sin evidencia clínica de cambios mentales.	Resultados anormales de pruebas neurofisiológicas y psicométricas sin manifestaciones clínicas.	No existen criterios universales con los estándares locales y la experiencia requerida para el diagnóstico es limitada.
<b>Grado I</b>	Asintomático	Carencia de convivencia trivial. Euforia o ansiedad. Atención corta. Deterioro en la suma/resta. Alteración del ritmo del sueño.	Desorientación en tiempo y espacio, deterioro conductual y cognitivo manifestado por el cuidador y corroborado por el médico.	Los hallazgos clínicos usualmente no son consistentes.
<b>Grado II</b>	Sintomático	Letargia o apatía. Desorientación en el tiempo. Cambio de personalidad. Comportamiento inapropiado. Dispraxia y asterixis.	Desorientación en el tiempo (al menos tres de las preguntas son erróneas: día del mes, de la semana, año, estación del año) +/- los otros síntomas mencionados.	Los hallazgos clínicos son variables, pero consistentes hasta cierto punto.
<b>Grado III</b>	Sintomático	Somnolencia o estado semiestuporoso. Respuesta a estímulos. Confusión. Grado desorientación. Comportamiento extraño.	Desorientación también en el espacio. Al menos tres de las preguntas son erróneas: lugar, ciudad, estado, país.	Los hallazgos clínicos son consistentes hasta cierto punto.
<b>Grado IV</b>	Sintomático	Coma.	No responde al dolor.	Estado comatoso.

Tomada de: Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715-35.

- b.** Score o puntuación psicométrica de encefalopatía hepática (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score, PHES). Comprende una batería de cinco test de lápiz y papel: test de conexión numérica A y B, claves de números, puntos seriados y trazado de líneas. Evalúa la atención, exactitud y velocidad motriz, percepción visual, orientación y construcción visoespacial, concentración y, en menor medida, la memoria. El PHES presenta una sensibilidad del 96% y especificidad del 100% para EH grado I (14-16). Además de la valoración de un puntaje total, se sugiere que un desempeño inferior a dos desviaciones estándar de la media, controlado por edad y nivel educacional, en al menos dos de los cinco test, también constituye diagnóstico de EHm; la limitación incluye el tiempo necesario para completar los cinco elementos (11, 12).
- c.** Test de frecuencia crítica de parpadeo (Critical Flicker Frequency, CFF). Produce una estimulación intrafoveal con un diodo luminoso, mide la frecuencia a la que una fuente de luz parpadeante se percibe como una luz continua; en la EH, se percibe que esto ocurre a una frecuencia más baja. La frecuencia de onda de la luz se inicia a 60 Hz con una disminución progresiva hasta 25 Hz. El paciente debe pulsar un botón en el momento en que deja de percibir la luz como continua y la observa parpadeante (17).
- d.** El tiempo de reacción continua (the Continuous Reaction Time, CRT). Se basa en el registro repetido del tiempo de reacción motora (presionando



un botón) a los estímulos auditivos (a través de auriculares). Es una prueba de concentración y procesamiento cerebral; no será adecuado para pacientes con problemas de audición. El resultado de la prueba puede diferenciar entre deterioro cerebral orgánico y metabólico (1, 11-15).

- e. Test de Control Inhibitorio (Inhibitory Control Test, ICT). Evalúa la atención sostenida, la capacidad de inhibir respuestas y la memoria de trabajo. Se presentan en una pantalla distintas letras a un intervalo de 500 milisegundos, con las letras “X” e “Y” entre ellas. Se instruye al paciente para que responda solo cuando estas dos letras aparecen de forma alternante (constituyendo los blancos) y evitarlo cuando aparece repetida (señuelos). Un desempeño deficiente se caracteriza por baja respuesta ante los blancos y alta ante los señuelos (1, 13, 14).
- f. La prueba de Stroop. Evalúa la velocidad psicomotora y flexibilidad cognitiva por la interferencia entre el tiempo de reacción de reconocimiento a un campo de color y un escrito nombre del color. En el caso del software de aplicaciones para un teléfono inteligente o tableta, con base en la prueba, se ha demostrado que identifica trastornos cognitivos funcionales en la cirrosis en comparación con la prueba de papel y lápiz. Diseñada en la década de 1930, se ha encontrado útil para el diagnóstico de EH, su limitante es que se basa en que los pacientes tengan una alfabetización para realizarla (11-15).
- g. Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva (Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition, BRIEF-2). Es una encuesta validada del funcionamiento ejecutivo, incluye 86 elementos que consultan los comportamientos de la vida diaria relacionados con el funcionamiento ejecutivo y, por lo general, los padres tardan 15 minutos en completarlo. Las puntuaciones más altas indican mayores dificultades con la función ejecutiva (1, 3, 11).

## Laboratorio y gabinete

### Niveles de amonio

En pacientes con cirrosis, presencia de colaterales portosistémicas, sarcopenia y posible disfunción renal comórbida limita el metabolismo y la excreción del amoníaco, lo que conduce a un edema cerebral con mal funcionamiento

de los astrocitos y al desarrollo de EH (11, 14, 15, 18). Los niveles altos de amonio en sangre por sí solos no agregan ningún valor diagnóstico, estadístico o pronóstico en pacientes con EH; no son particularmente útiles en el diagnóstico o manejo de EHm (11, 14).

### Electroencefalografía (EEG)

El EEG puede detectar cambios en la actividad cerebral cortical en todo el espectro de la EH sin la cooperación del paciente, donde se observa enlentecimiento de la frecuencia, desincronización de la actividad dominante, disminución de actividad en las bandas  $\theta$  y/o  $\delta$  y aparición de ondas trifásicas. Se ha descrito una sensibilidad entre el 83% y el 100% en pacientes con EHE y alteraciones del 8% al 40% de pacientes cirróticos sin déficit clínicamente evidente, pudiendo corresponder a manifestaciones de EHm. En la EHm, estas alteraciones en el patrón de EEG y también en potenciales evocados se han asociado a anomalías en el PHES y asimismo un rol pronóstico con mayor riesgo de desarrollo de EHE y menor supervivencia (11, 19).

### Tomografía (TC), resonancia magnética (RM) y gammagrafía cerebral (SCAN)

No existe ningún método de imagen científicamente probado que pueda diagnosticar la EH (15, 16). La TC no aporta información de diagnóstico o de clasificación, sin embargo, el riesgo de hemorragia intracerebral aumenta al menos cinco veces en este grupo de pacientes y los síntomas pueden ser indistinguibles, por lo que un examen de imagen cerebral suele ser parte del estudio diagnóstico de la EH por primera vez y ante la sospecha clínica de la otra patología (15, 16, 19).

Métodos dinámicos con neuroimágenes como la RM con espectroscopia para la evaluación de ciertos metabolitos (glutamina, glutamato y mioinositol), la TC por emisión de fotón único y de positrones permiten evidenciar alteraciones anatómicas, metabólicas y también de la composición de los tejidos o demostrar alteraciones en los flujos sanguíneos cerebrales, áreas con atrofia, edema e hiperintensidad de núcleos subcorticales en pacientes sin EHE (1, 17, 18).

Las anomalías en la sustancia blanca del cerebro, como el edema de bajo grado y las alteraciones estructurales, han sido bien reveladas en EHm mediante imágenes



de RM y SCAN cerebral, lo que sugiere que pueden ser útiles para caracterizar los biomarcadores potenciales con tensor de difusión del cerebro y los mapas de difusividad media (DM) y anisotropía fraccionada (FA), además de que podemos evaluar la velocidad y la precisión para realizar una tarea de memoria de reconocimiento de dígitos de creciente complejidad con dichos métodos (1, 16, 19, 20).

## Conclusiones

- La EH es una disfunción cerebral representada por un amplio espectro de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, condicionada por insuficiencia hepática aguda, crónica y/o shunt portosistémico.
- La atención de los cuidadores para detectar cambios mínimos paulatinos en la personalidad es de suma importancia, pues el diagnóstico clínico de las formas leves de EHE dependen en gran medida del observador.
- Se encuentran disponibles múltiples pruebas y estudios que deberían formar parte de la evaluación de rutina de los pacientes con cirrosis, para garantizar la prestación de una atención constante, eficaz y un diagnóstico oportuno.



# Referencias

1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-35.
2. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, *et al.* Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020 ;73:1526-47.
3. Dellatore P, Cheung M, Mahpour NY, *et al.* Clinical Manifestations of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020 ;24:189196.
4. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, *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;35:716-21. doi: 10.1053/jhep.2002.31250. PMID: 11870389.
5. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24:157-74. doi: 10.1016/j.cld.2020.01.001. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32245524.
6. Kyrana E, Dhawan A. Minimal hepatic encephalopathy in children, uncommon or unrecognized? Time to act. *J Hepatol* 2017;66:478-79.
7. Chapin CA, Bass LM. Cirrhosis and Portal Hypertension in the Pediatric Population. *Clin Liver Dis* 2018;22:735-52.
8. Srivastava A, Chaturvedi S, Gupta RK, *et al.* Minimal hepatic encephalopathy in children with chronic liver disease: Prevalence, pathogenesis and magnetic resonance-based diagnosis. *J Hepatol* 2017;66:528-36.
9. Suresh MV, Jagadisan B, Kandasamy P, Senthilkumar GP. Stroop Test Validation to Screen for Minimal Hepatic Encephalopathy in Pediatric Extrahepatic Portal Venous Obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:802-7.



10. Bajaj JS, Lauridsen M, Tapper EB, *et al.* Important Unresolved Questions in the Management of Hepatic Encephalopathy: An ISHEN Consensus. *Am J Gastroenterol* 2020;115:989-1002.
11. Parker R. Early identification of hepatic encephalopathy improves outcomes. *Br J Nurs* 2020 ;29(Sup17):S10-S13.
12. Jaffe A, Lim JK, Jakab SS. Pathophysiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020;24:175-88.
13. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs* 2019;79(Suppl 1):17-21.
14. Haj M, Rockey DC. Ammonia Levels Do Not Guide Clinical Management of Patients With Hepatic Encephalopathy Caused by Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:723-28.
15. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019;79(Suppl 1):5-9.
16. Chen HJ, Chen R, Yang M, *et al.* Identification of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis based on white matter imaging and Bayesian data mining. *Am J Neuroradiol* 2015;36:481-7.
17. Ohnemus D, Neighbors K, Sorensen LG, Lai JS, Alonso EM. A Pilot Study of a Screening Tool for Pediatric Minimal Hepatic Encephalopathy. *JPediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 ; 69:655-661. doi: 10.1097/MPG.0000000000002488. PMID: 31503217.
18. Wijarnpreecha K, *et al.* Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2019;19:245-50.
19. Dara N, Sayyari AA, Imanzadeh F. Hepatic Encephalopathy: Early Diagnosis in Pediatric Patients With Cirrhosis. *Iran J Child Neurol* 2014; 8:1-11.
20. Sweeney E, Richardson P. Overt hepatic encephalopathy: management and prevention of recurrence. *Br J Nurs* 2020;29(Sup17):S14-S17.





# Factores precipitantes y prevención de la encefalopatía hepática

Renata I. Alcántara García, Paola Sánchez Soto, Flora Zárate Mondragón

---

## Factores precipitantes

La encefalopatía hepática (EH) representa un espectro de cambios neuropsiquiátricos reversibles, condicionados por una variedad de mecanismos patógenos subyacentes, siendo una causa de muerte en pacientes con enfermedad hepática aguda y crónica, así como en aquellos con alto grado de shunt portosistémico (1-3).

Entender la fisiopatología de la EH hepática es de gran importancia, con el objetivo de ofrecer un manejo óptimo a esta entidad. Si bien es cierto que la neurotoxicidad secundaria a la hiperamonemia es muy importante en el desarrollo de la EH, existen otros mecanismos patogénicos de gran importancia a considerar.

El amonio es un metabolito nitrogenado que se origina de la degradación de proteínas y aminoácidos. Su incremento juega un papel importante por diversos efectos celulares para el desarrollo de la EH y adicionalmente existe una variedad de factores precipitantes que actúan relacionados con el metabolismo y la toxicidad del amonio: un incremento en su producción, una disminución en su excreción y/o un aumento en su neurotoxicidad (1, 3, 4) (Tabla 1).

Los niveles de la hiperamonemia no se correlacionan con la severidad de la EH, debido a que los principales causantes de esta última incluyen una variedad de neurotoxinas, deficiencias nutricionales, desequilibrios metabólicos, inflamación sistémica, cambios de neurotransmisores (falsos neurotransmisores), incremento en la estimulación de los receptores GABA, benzodiazepinas (endógenas) y neuroesteroides que causan edema cerebral, alteración del metabolismo neuronal y de los astrocitos.

Por otro lado, hay una alteración de la barrera hematoencefálica secundaria a la inflamación y al estrés oxidativo, que permite a estas sustancias penetrar al sistema nervioso central (SNC). Los astrocitos, al captar amonio para convertirlo en glutamina, producen un aumento de este a nivel mitocondrial, condicionando una disfunción energética progresiva (1, 2, 4, 5-12).



**Tabla 1.** Patofisiología de los factores precipitantes de la encefalopatía hepática.

VÍA FISIOPATOLÓGICA	FACTOR PRECIPITANTE
Aumento de la producción de amonio	Sangrado gastrointestinal
	Hipovolemia
	Hipocalemia
	Acidosis
	Ingesta de proteínas excesiva
	Diabetes mellitus
Disminución de la excreción de amonio	Constipación
	Falla renal
	Hipovolemia
	Sarcopenia
	Shunt portosistémico
	Deficiencia de zinc
	Deficiencia de aminoácidos de cadena ramificada
Neurotoxicidad incrementada	Infección
	Medicamentos/Abuso de sustancias
	Hiponatremia
	Hiper glucemia

Tomada de Jaffe A, Lim JK, Jakab SS. Pathophysiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020 May;24(2):175-188. doi: 10.1016/j.cld.2020.01.002. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32245525.

Ante el diagnóstico de la EH se deben reconocer los factores precipitantes de la misma, lo cual soporta el diagnóstico y siempre tiene que considerarse algún diagnóstico diferencial con desórdenes comunes del estado de conciencia (1, 8, 13-15).

La presencia de encefalopatía hepática evidente (EHE) en pacientes cirróticos habla de un estado de descompensación de la enfermedad y en una proporción predominante de los casos existen factores precipitantes, los cuales se dividen, de acuerdo con el tiempo en que se presenten, en:

- Episódicos (última presentación de la EH en un periodo superior a seis meses): infecciones, sangrado del tubo digestivo, sobredosis de diuréticos, desórdenes electrolíticos y constipación.
- Recurrentes (última presentación de la EH en un periodo menor de seis meses): desórdenes electrolíticos, infecciosos, no identificables, constipación, sobredosis de diuréticos, sangrado del tubo digestivo (2, 3, 15).

Otros factores precipitantes a considerar en el desarrollo de EHE es la presencia de encefalopatía hepática de cambios mínimos (EHm), la historia previa de EHE, sarcopenia, epilepsia, diabetes mellitus tipo 2, niveles altos de creatinina, niveles altos de bilirrubina, bajos niveles de albúmina, uso de inhibidores de la bomba, uso de betabloqueadores no selectivos, uso de estatinas, enfermedad hepática no alcohólica (EHGNA) (1-4,12)

### La presencia de EHm

Ha sido asociada con la gravedad de la enfermedad e incremento tanto en la tasa anual y acumulativa de la progresión de cirrosis. Por eso, la EHm es considerada uno de los principales riesgos de EHE (4).

### Sarcopenia

Es universal en pacientes con cirrosis, caracterizada por un deterioro en la calidad y cantidad del tejido muscular, asociado a una capacidad funcional disminuida. El aumento del catabolismo muscular provoca aumento en la liberación de glutamina, la cual genera amonio por la vía de la glutaminasa. Adicional a esto, el músculo, a través de la vía de la glutamina sintetasa (GS), remueve amonio,



que tiene un papel importante cuando existe enfermedad hepática subyacente.

### Diabetes mellitus (DM)

Existe una variedad de factores en estos pacientes. En primer lugar, tienen un vaciamiento gástrico retrasado, mayor tiempo oro-cecal y un sobrecrecimiento bacteriano intestinal, lo cual produce un aumento en la producción intestinal de amonio y translocación bacteriana; existe una sensibilidad disminuida a la insulina provocando catabolismo del músculo. Otros mecanismos incluyen aumento de la actividad de la glutaminasa en el riñón, hígado e intestino delgado, llevando a un aumento en la producción de amonio; hay un incremento en las citoquinas proinflamatorias (IL-6, FNT-alfa) dando lugar a una inflamación sistémica (1, 4, 15).

### Ácidos biliares

Son productos metabólicos del colesterol y se sintetizan en la vía de citocromo P450 hepático dentro de los hepatocitos, que se encuentran elevados a nivel plasmático en pacientes con estado terminal hepático debido a la disrupción de la circulación enterohepática, condicionando neuroinflamación.

### Desequilibrio hidroelectrolítico

Los pacientes con cirrosis frecuentemente presentan hiponatremia dilucional, lo cual interfiere con otros mecanismos patogénicos de EH, particularmente aquellos relacionados con un efecto osmótico del amonio, de ahí que la hiponatremia se considere un factor de riesgo para la EH (1, 4, 5).

### Uso de inhibidores de la bomba de protones

El uso de estos fármacos reduce la acidez gástrica, lo cual lleva a un sobrecrecimiento bacteriano intestinal, aumentando el riesgo de translocación bacteriana. El 78% de los pacientes cirróticos se encuentra bajo esta terapéutica y más del 50% por indicaciones clínicas inapropiadas, por lo que se debe descontinuar esta terapia si no existe indicación clínica (1, 4).

### Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)

Esta entidad está convirtiéndose en una causa común de cirrosis hepática, que se acompaña de una función psicométrica disminuida y un volumen cerebral menor. Desde los estadios no cirróticos de la EHGNA, se documenta una función enzimática del ciclo de la urea alterada que condiciona hiperamonemia, la cual es reversible con la resolución de la EHGNA. En esta entidad existe activación de la microglia y los astrocitos resultado de la hiperamonemia y la neuroinflamación, teniendo un impacto funcional seriamente negativo sobre el cerebro (1, 2, 4, 5).

Ya que el desarrollo de la EH es asociado a una pobre sobrevida en pacientes cirróticos y la baja supervivencia no solo se limita a la recidiva de la EHE, sino a un mayor riesgo de mortalidad, es muy importante identificar y tratar de los factores precipitantes de la EH (4, 5, 16).

### Prevención de la encefalopatía hepática

El objetivo principal de hacer un diagnóstico y tratamiento oportuno es manejar los episodios de EHE eficientemente, reduciendo su duración, limitando sus consecuencias, previniendo la recurrencia, las readmisiones hospitalarias, efectos en la calidad de vida profesional y social del paciente, reduciendo el impacto en los familiares y sus cuidadores (1, 4, 8, 17-19).

Las medidas recomendadas para la prevención de la EH en pacientes con enfermedad hepática crónica son:

- a. Proveer información a cuidadores para identificar los factores precipitantes, mostrar los síntomas y signos de estadios tempranos de la EH, como alteración del ciclo vigilia-sueño, desorientación, asterixis, tomando siempre en cuenta los diagnósticos diferenciales a nivel neurológico.
- b. Mantener una nutrición óptima juega un rol vital. Los pacientes deben someterse a evaluación nutricional y alimentaria completa, requiriendo suplementación nutricional, multivitamínicos y micronutrientes que mejoran el estado nutricional.
- c. Realizar una evaluación para el diagnóstico diferencial con patologías que alteren el estado mental, historia de convulsiones, cefalea, evaluación neurológica buscando déficit focal.
- d. Identificar factores precipitantes, ya descritos anteriormente.



- e. Tratamiento específico. La EHE es rutinariamente tratada, mientras que la EHM, al no ser obvia en el examen físico, solo se tratará cuando existan circunstancias especiales que tengan significancia en la vida cotidiana del paciente, como la calidad de vida y/o dificultades cognitivas (1, 5, 16-20).
- f. El tratamiento estándar incluye lactulosa, rifaximina, aminoácidos de cadena ramificada, polietilenglicol, l-ornitina l-aspartato y albúmina, los cuales se tratarán en el siguiente capítulo.

Las medidas recomendadas para la prevención de la recurrencia de la EH son:

- a. El uso de lactulosa. A pesar de que no existen estudios aleatorizados controlados con placebo, la lactulosa es ampliamente recomendada para mantener la remisión después de un episodio inicial (4, 10, 14, 15).
- b. El uso de rifaximina más lactulosa. Está bien documentado que mantiene la remisión en los pacientes que han experimentado uno o más eventos de EHE y reduce la mortalidad. La terapia a largo término cíclica está sobre 3-6 meses y disminuye episodios de EH sintomática. No existen datos sólidos que soporten el uso único de rifaximina para el tratamiento de recurrencia.

El trasplante hepático permanece como única opción de tratamiento de la EH en los casos en los que no hay mejoría con ningún otro manejo. La encefalopatía hepática por sí sola no se considera una indicación para trasplante. Sin embargo, existen casos en los que la EH compromete gravemente la calidad de vida de los pacientes y no mejoran después del tratamiento médico máximo a pesar de su buen estado hepático (5, 6, 10).

## Conclusiones

- Entender la fisiopatología de la encefalopatía hepática es de gran importancia, tomando en cuenta que si bien es cierto que la neurotoxicidad secundaria a hiperamonemia es muy importante en el desarrollo de esta, existen otros mecanismos patogénicos de gran importancia a considerar.
- Ante el diagnóstico de EHE, es de suma importancia reconocer los factores precipitantes que la desen-

cadenan; esto apoya el diagnóstico y siempre debe considerarse los diagnósticos diferenciales con desórdenes comunes del estado de conciencia.

- El objetivo principal de hacer un diagnóstico y tratamiento oportuno es manejar los episodios de EHE eficientemente, reducir su duración, limitar sus consecuencias, prevenir la recurrencia, los reingresos hospitalarios, efectos sobre la calidad de la vida profesional y social del paciente, y reducir el impacto en los familiares y sus cuidadores.



# Referencias

1. Jaffe A, Lim JK, Jakab SS. Pathophysiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2020 May;24:175-88.
2. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-35.
3. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020;73:1526-47.
4. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020;24:157-74.
5. Sweeney E, Richardson P. Overt hepatic encephalopathy: management and prevention of recurrence. *Br J Nurs* 2020;29(Sup17):S14-S17.
6. Suresh MV, Jagadisan B, Kandasamy P, Senthikumar GP. Stroop Test Validation to Screen for Minimal Hepatic Encephalopathy in Pediatric Extrahepatic Portal Venous Obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:802-7.
7. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs* 2019;79(Suppl 1):17-21.
8. Kyrana E, Dhawan A. Minimal hepatic encephalopathy in children, uncommon or unrecognised? Time to act. *J Hepatol* 2017;66:478-9.
9. Chapin CA, Bass LM. Cirrhosis and Portal Hypertension in the Pediatric Population. *Clin Liver Dis*. 2018;22:735-52.
10. Srivastava A, Chaturvedi S, Gupta RK, et al. Minimal hepatic encephalopathy in children with chronic liver disease: Prevalence, pathogenesis and magnetic resonance-based diagnosis. *J Hepatol* 2017;66:528-36.
11. Dara N, Sayyari AA, Imanzadeh F. Hepatic Encephalopathy: Early Diagnosis in Pediatric Patients With Cirrhosis. *Iran J Child Neurol* 2014;8:1-11.
12. Parker R. Early identification of hepatic encephalopathy improves outcomes. *Br J Nurs*. 2020;29(Sup17):S10-S13.
13. Haj M, Rockey DC. Ammonia Levels Do Not Guide Clinical Management of Patients with Hepatic Encephalopathy Caused by Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:723-28.
14. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019;79(Suppl1):5-9.
15. Srivastava A, Chaturvedi S, Gupta RK, et al. Minimal hepatic encephalopathy in children with chronic liver disease: Prevalence, pathogenesis and magnetic resonance-based diagnosis. *J Hepatol* 2017;66:528536.
16. Arya R, Gulati S, Deopujari S. Management of hepatic encephalopathy in children. *Postgrad Med J* 2010;86:34-41.
17. Mahpour NY, Pioppo-Phelan L, Reja M, et al. Pharmacologic Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020;24:231-42.
18. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, et al. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:800-12.e25.
19. Alimirah M, Sadiq O, Gordon SC. Novel Therapies in Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020;24:303-15.
20. Kyrana E, Dhawan A. Minimal hepatic encephalopathy in children, uncommon or unrecognised? Time to act. *J Hepatol* 2017;66:478-79.





# Tratamiento de la encefalopatía hepática

Flora Zárate Mondragón, Renata Alcántara García,  
Martha Paola Sánchez Soto

---

## Fisiopatología

Para poder comprender de una manera más clara las diferentes propuestas de tratamiento es indispensable entender la fisiopatología de la encefalopatía hepática (EH), la cual es el resultado de la presencia de edema cerebral y de una alteración del metabolismo tanto neuronal como de los astrocitos, secundario a la presencia de sustancias vasogénicas y citotóxicas (amonio), neurotóxicas (mercaptanos y ácidos grasos de cadena corta y mediana), estimulación de los receptores GABA (falsos neurotransmisores como la octopamina y triptofano) y de las benzodiacepinas (endógenas) y de neuroesteroides, así como la disminución de neurotransmisores excitatorios, y se ha demostrado la elevación de sustancias proinflamatorias.

Por otro lado, hay una alteración de la barrera hematoencefálica secundaria a la inflamación y al estrés oxidativo, que permite que estas sustancias penetren al SNC. Los astrocitos, al tener la función de captar amonio para convertirlo en glutamina, producen un aumento de este a nivel mitocondrial, ocasionando una disfunción energética progresiva (1-3).

## Tratamiento

Como se menciona en el capítulo anterior, uno de los principales tratamientos es identificar y corregir los factores precipitantes. La encefalopatía hepática evidente (EHE) debe ser rutinariamente tratada, mientras que la encefalopatía hepática de cambios mínimos (EHm), al no ser tan obvia en el examen físico, solo se tratará cuando existan circunstancias especiales que tengan significancia en la vida cotidiana del paciente, como la calidad de vida y/o dificultades cognitivas (4).

La principal recomendación por parte de la Asociación Europea y Americana para la Enfermedad Hepática (EASL y AASLD) incluye la profilaxis secundaria para prevenir la recurrencia. A pesar de que no existen estudios aleatorizados controlados con placebo, la lactulosa es ampliamente recomendada para mantener la remisión (5, 6), mientras que la combinación de rifaximina y lactulosa ha demostrado que mantiene la remisión en los



pacientes que han experimentado uno o más eventos de EHE. La terapia a largo término deberá ser cíclica, aproximadamente de tres a seis meses, disminuyendo episodios de EH sintomática.

Al conocer el metabolismo bacteriano que está implicado en la producción de amonio y de los metabolitos tóxicos, se han buscado estrategias para reducir la cantidad de estos microorganismos, así como de su metabolismo. Por eso, una estrategia es el uso de los azúcares no absorbibles, como la lactulosa, el lactitol y el polietilenglicol (PEG). Estos son fermentados por las bacterias, originando ácidos grasos de cadena corta y ácido láctico, con lo cual disminuye el pH colónico a menos de 5, ocasionando que el metabolismo bacteriano se vea afectado y, de esta manera, reduce la producción de amonio y de metabolitos tóxicos, además de tener un efecto catártico, reduciendo el contacto de las bacterias con las proteínas; también ocasiona que exista una disminución de las bacterias productoras de ureasas y un aumento de los *Lactobacillus* no productores de ureasa.

La disminución en el pH produce: transformación de amoníaco en amonio, el cual es excretado por las heces y disminuye la digestión del nitrógeno a amonio (7, 8, 9-13).

Por otro lado, el uso de antibióticos está recomendado para disminuir la cantidad de bacterias productoras de amonio. Se deben preferir los que tienen efectos intraluminales (neomicina, rifaximina). Existen varios estudios y recomendaciones que posicionan la rifaximina como el antibiótico intraluminal de elección, aunque también se pueden utilizar otros como el metronidazol, vancomicina, etc. (8, 9-13).

Actualmente, el uso de los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) se recomienda para mejorar el músculo esquelético, evitando o mejorando la sarcopenia, ya que este se encarga de la detoxificación del amonio a través de la vía de la conversión de la glutamina. Aunque para el manejo de la encefalopatía hepática no se ha logrado demostrar una utilidad importante, mejora la sarcopenia, aumenta la masa corporal magra y mejora la albúmina, por lo que deben ser considerados dentro del manejo nutricional de estos pacientes (7, 8, 11-15).

La L-ornitina L-aspartato (LOLA) es un compuesto estable de la ornitina y el aspartato, que forman parte de las enzimas carbamil fosfato sintetasa a nivel hepático y glutamina sintetasa a nivel del músculo estriado; las dos son claves de la síntesis de urea y glutamina. En los pacientes cirróticos, una y otra enzima se encuentran disminuidas. La ornitina activa a carbamil fosfato sintetasa

en el hígado y ambas actúan periféricamente estimulando la síntesis de glutamina; se ha demostrado que disminuye la mortalidad (RR 0.42), mejora el grado de encefalopatía (RR 0.7) y previene efectos adversos graves (RR 0.63) cuando es comparado con placebo. Tiene mayor efecto en la encefalopatía de cambios mínimos. Puede ser utilizada vía intravenosa y oral (7, 8, 10, 12, 13).

La acetil L-carnitina es un metabolito de la lisina y acarrea a los aminoácidos de cadena ramificada a través de la membrana mitocondrial, lo que ha evidenciado tener un efecto protector en contra de la neurotoxicidad del amonio. Al cruzar la barrera hematoencefálica dona su grupo acetil para la oxidación de los ácidos grasos a nivel mitocondrial y también actúa como sustrato para la síntesis de los fosfolípidos de la membrana y la producción energética por parte de los astrocitos. Por otro lado, mejora la energía y el bienestar de los pacientes, y el grado de encefalopatía; su efecto más significativo es en la EHM y en la EH leve-moderada. El zinc mejora la neurotransmisión y ayuda a la conversión hepática de los aminoácidos en urea, sin embargo, no se ha demostrado efecto en la encefalopatía si se utiliza solo, pero en combinación con la L-carnitina mejora el grado de encefalopatía (8, 10, 13).

Se ha reportado que los probióticos han mejorado la encefalopatía hepática de cambios mínimos y previenen su presentación, aunque se necesitan más estudios controlados para poder corroborar estos efectos; asimismo, no mejora la mortalidad. Dada la posibilidad de crear bacteremia o fungemia y la probabilidad de la transferencia genética a otras bacterias resultando en resistencias bacterianas, deben ser estudiados detenidamente antes de recomendar su uso rutinario (7, 8, 10, 12, 13).

El benzoato, fenilacetato de L-ornitina y fenilbutirato de glicerol son moléculas que remueven el amonio a través de su excreción urinaria, mediante la vía de la síntesis de glutamato. Se ha probado que su uso disminuye el amonio sérico circulante comparado con placebo y reduce la incidencia de la EH en pacientes con cirrosis descompensada (7-10, 13).

La administración de albúmina, al mejorar la homeostasis de la circulación oncótica, puede disminuir el daño en el cuerpo por la presencia de agentes oxidativos y nitrosativos que están implicados en el desarrollo del edema cerebral. No tiene un efecto directo en la encefalopatía, pero sí reduce la mortalidad de estos pacientes a través de su efecto antiinflamatorio. En un estudio aleatorizado donde se usó albúmina combinada con lactulosa en pacientes



hospitalizados con EH, se encontró una disminución sérica de IL-6, IL-18, FNT a y de las endotoxinas (7, 8, 10).

Idealmente, el uso de benzodiazepinas y barbitúricos debe ser evitado. El flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, no ha demostrado su utilidad en el manejo de la HE, ni en la mortalidad, por lo cual, actualmente no se recomienda su empleo (4, 11-13).

Un punto importante es que todos los pacientes con cirrosis descompensada o daño hepático avanzado deben ser considerados para trasplante y realizarlo indudablemente mejora la calidad de vida y escolar. Por tanto, parece recomendable que, si se lleva a cabo como una intervención temprana, podría mejorar los resultados escolares y neurocognitivos a largo plazo. Sin embargo, hay estudios que demuestran que incluso realizando el trasplante hepático, en particular en los niños que iniciaron la enfermedad en el primer año de vida, desarrollan alteraciones del desarrollo intelectual, con problemas en la expresión verbal, no verbal y en pruebas de inteligencia. El trasplante no logra corregir esas deficiencias y los niños postrasplantados presentan menor capacidad de lenguaje, disminución de la inteligencia no verbal y un coeficiente intelectual más bajo con disminución en la capacidad escolar (6, 16).

## Conclusiones

- La fisiopatología de la encefalopatía hepática es muy compleja y no solo depende de la producción de amonio, si no que existen otros mecanismos implicados por lo cual la terapéutica idealmente debe de ir dirigida a todos ellos.
- De las terapéuticas más aceptadas son el uso de laxantes osmóticos y de antibióticos intraluminales, ya sea como prevención o bien como tratamiento.
- Otras terapias como LOLA y los aminoácidos de cadena ramificada ayudan con la detoxificación del amonio a través de mejorar el músculo estriado, mientras que el benzoato, fenilacetato de L-ornitina y fenilbutirato del glicerol mejoran la excreción del amonio vía renal.
- La L-carnitina y el zinc por sus mecanismos de acción pueden ayudar a mitigar el daño neurológico y mejorar la encefalopatía.
- Es importante tener en cuenta la EHm para diagnosticarla tempranamente y poder instaurar tratamiento de manera temprana.



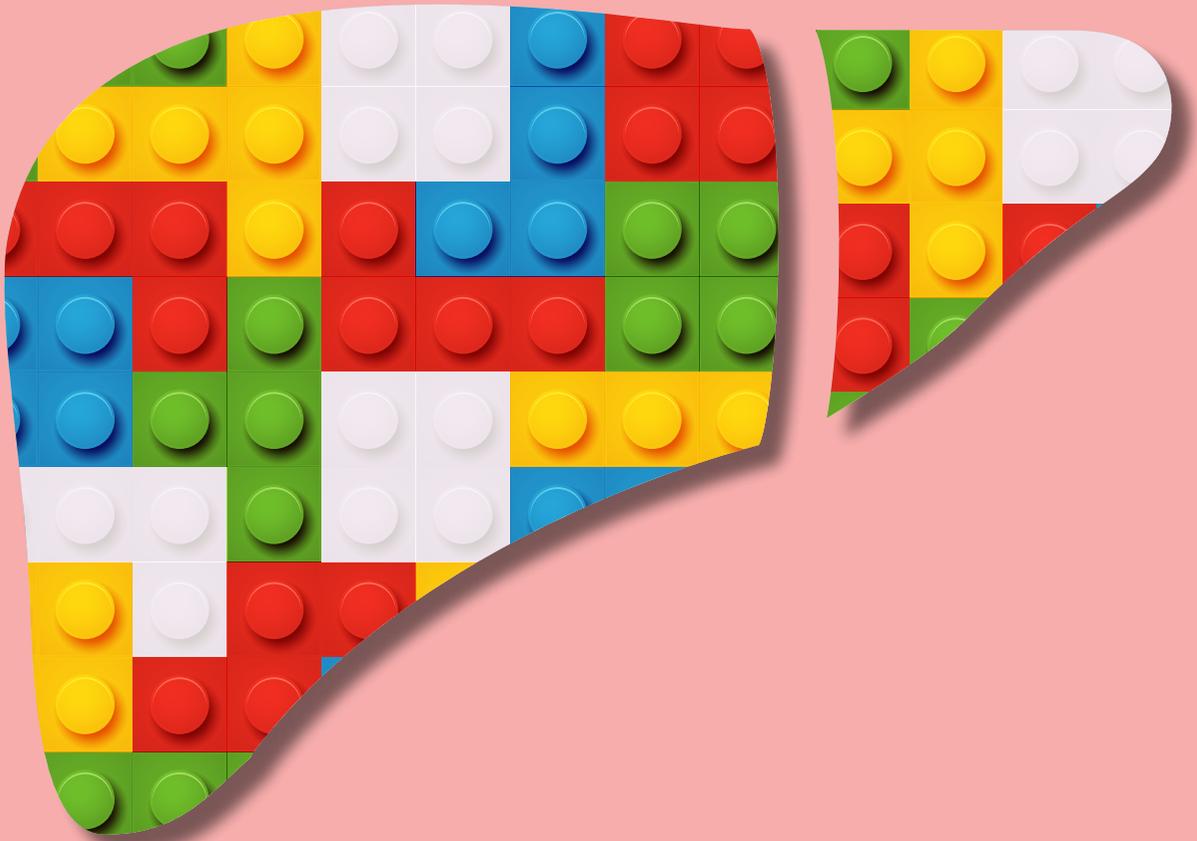
# Referencias

1. Liotta EM, Kimberly WT. Cerebral edema and liver disease: Classic perspectives and contemporary hypotheses on mechanism. *Neurosci Lett.* 2020; 16; 721: 134818. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134818. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32035166; PMCID: PMC7773170.
2. Jaffe A, Lim JK, Jakab SS. Pathophysiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020;24:175-88.
3. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs* 2019;79(Suppl 1):17-21.
4. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60 :715-35.
5. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020;24:157-74.
6. Sweeney E, Richardson P. Overt hepatic encephalopathy: management and prevention of recurrence. *Br J Nurs* 2020;29(Sup17):S14-S17.
7. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, *et al.* Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020 ;73:1526-47.
8. Bajaj JS, Lauridsen M, Tapper EB, *et al.* Important Unresolved Questions in the Management of Hepatic Encephalopathy: An ISHEN Consensus. *Am J Gastroenterol* 2020; 115 : 989-1002.
9. Arya R, Gulati S, Deopujari S. Management of hepatic encephalopathy in children. *Postgrad Med J* 2010;86:34-41.



10. Mahpour NY, Pioppo-Phelan L, Reja M, *et al.* Pharmacologic Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020;24:231-42.
11. Dara N, Sayyari AA, Imanzadeh F. Hepatic Encephalopathy: Early Diagnosis in Pediatric Patients With Cirrhosis. *Iran J Child Neurol* 2014; 8:1-11.
12. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, *et al.* Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:800-12.e25.
13. Alimirah M, Sadiq O, Gordon SC. Novel Therapies in Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020;24:303-15.
14. Wijarnpreecha K, *et al.* Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2020;19:245-50.
15. Ooi PH, Gilmour SM, Yap J, Mager DR. Effects of branched chain amino acid supplementation on patient care outcomes in adults and children with liver cirrhosis: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN* 2018;28:41-51.
16. Kyrana E, Dhawan A. Minimal hepatic encephalopathy in children, uncommon or unrecognized? Time to act. *J Hepatol* 2017;66:478-9.







MÓDULO IV

# Alteraciones de la coagulación y manejo del sangrado variceal portal



# Alteraciones de la coagulación en cirrosis hepática

Sindy Ledesma Ramírez

---

## Introducción

Los pacientes pediátricos con coagulopatía de enfermedad hepática presentan una serie compleja de problemas que incluyen tanto riesgo de sangrado y trombosis, ya que la disfunción hepática altera lo mismo la esfera procoagulante (reduciendo los niveles de los factores procoagulantes y antifibrinolíticos) que la anticoagulante (al disminuir los factores anticoagulantes y fibrinolíticos). Las pruebas estándar con ensayos rutinarios de coagulación para esos pacientes no alcanzan a guiar al médico en la elección del manejo apropiado. Hay una falta de estudios pediátricos en cuanto a guías de práctica clínica, así que la mayoría de la discusión en el manejo de la coagulopatía hepática se basa en estudios y guías para adultos (1).

Las opciones terapéuticas para la coagulopatía hepática incluyen la transfusión de plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitados, concentrados plaquetarios, vitamina K, antifibrinolíticos, concentrado complejo de protrombina (CCP) y factor VIIa recombinante. El PFC es la principal terapia, pero tiene muchos inconvenientes, como eficacia dudosa, daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión, sobrecarga de volumen, reacción alérgica y un riesgo teórico de infección. La transfusión de plaquetas también puede tener los mismos riesgos. El factor VIIa recombinante y el CCP pueden corregir el tiempo de protrombina cuando falla el PFC, además de que evita la sobrecarga de volumen, pero hay preocupación en cuanto a su eficacia, riesgo de trombosis y costo.

El consenso general indica que se requiere una cuenta plaquetaria  $>50\,000$  para controlar el sangrado activo antes de una cirugía mayor o un procedimiento invasivo con alto riesgo de sangrado. El reemplazo de vitamina K se debe proporcionar si el tiempo de protrombina (TP) es anormal. El CCP y el FVIIa recombinante deben reservarse cuando toda la terapia estándar ha fallado y el beneficio potencial sobrepasa el riesgo de su uso. Existe evidencia de que los pacientes con enfermedad hepática crónica se encuentran en un estado “rebalanceado” con respecto a la actividad procoagulante y anticoagulante, y que la mayoría de ellos permanece en este estado tenue pero balanceado de hemostasia (2, 3).



## Fisiología y fisiopatología

### Modelo celular de hemostasia

El modelo basado en la célula se enfoca en componentes de la superficie celular e incorpora complejidades que mejoran el entendimiento del observador clínico. En este modelo, la hemostasia no es una cascada sino que consiste en tres fases que se superponen: iniciación, amplificación y propagación. La trombina juega un papel importante en las tres fases.

En el concepto moderno basado en la célula, la hemostasia es vista como un proceso celular con la activación de plaquetas como el efector primario y habilitador de la coagulación. La estructura fundamental de un coágulo es un tapón de plaquetas inmovilizado por una malla de fibrina formada por la conversión de fibrinógeno en fibrina a través de la enzima de trombina. El proceso involucra tres fases: 1) hemostasia primaria o el taponamiento inicial de una ruptura vascular por las plaquetas activadas; 2) coagulación, construcción de una malla de fibrina y la fortificación del coágulo por las proteínas plasmáticas procoagulantes; a la vez, se completa la reparación vascular, 3) fibrinólisis o ruptura de la malla de fibrina por las proteínas plasmáticas anticoagulantes.

Este proceso es muy avanzado y de respuesta rápida a factores endoteliales en el ambiente local, además de que son desencadenados por la exposición del factor tisular al sitio luminal del endotelio vascular. Por esta razón, las pruebas rutinarias disponibles para medir la coagulación no son efectivas en describir la hemostasia en el sitio de lesión (4, 5).

### Cambios en la enfermedad hepática

La enfermedad hepática se caracteriza por cambios en todas las fases de la hemostasia originada por la disfunción en la síntesis hepática y la hipertensión portal (con cortocircuitos portosistémicos y disfunción endotelial). Hay mecanismos compensatorios que contraponen estos cambios y conducen a un “rebalance” del sistema de coagulación en pacientes con enfermedad hepática (5). Este mecanismo de “rebalance” compensatorio permite incluso al paciente con enfermedad hepática avanzada tener un grado espontáneo de coagulación (sin otro desencadenante específico) y permanecer en este estado de hemostasia relativamente balanceado (6).

Los cambios hemostáticos en la enfermedad hepática incluyen trombocitopenia secundaria a disminución en los niveles de trombopoyetina, mayor secuestro esplénico de plaquetas secundario a hipertensión portal y esplenomegalia, disminución en los niveles tanto de proteínas de coagulación y anticoagulación (antitrombina, proteína C y S), deficiencia de vitamina K (comprometiendo la producción de FII, FVII, FIX y FX, además de proteína C y S), disminución en los niveles de proteínas fibrinolíticas y aumento en los niveles plasmáticos de FVIII y vWF (Factor de Von Willebrand) (7). Se encuentran presentes también elevación en marcadores de activación plaquetaria, generación de trombina y fibrina, así como fibrinólisis, pero puede ser debido a hiperfibrinólisis, un grado bajo de coagulación intravascular diseminada o disminución en el aclaramiento hepático (6, 7).

Se ha pensado que en los pacientes con coagulopatía hepática se encuentran “auto-anticoagulados” debido al TP prolongado (8, 9).

El estado hipercoagulable ha sido ahora implicado en el incremento de trombosis venosa portal, particularmente en pacientes cirróticos con mutación de protrombina G20210A (11). Se ha observado la formación de trombos intrahepáticos tanto en cirrosis como en falla hepática aguda. Estos microtrombos intrahepáticos juegan un papel en la progresión de fibrosis y en isquemia local. Tripodi y cols. han mostrado que la hipercoagulabilidad del plasma en pacientes con cirrosis parece ser resultado del incremento en los niveles de FVIII y disminución de proteína C. La trombomodulina no tiene una regulación para disminuir la generación de trombina en plasma de pacientes con enfermedad hepática crónica tan efectivamente como lo hace en sujetos sanos, lo cual contribuye al riesgo de trombosis en enfermedad hepática (10).

### Concepto de hemostasia “rebalanceada” en coagulopatía hepática

Existe un balance entre los niveles bajos de proteínas de coagulación y anticoagulación en pacientes con enfermedad hepática que resulta en su capacidad para formar trombina y manifestar trombosis incluso cuando las pruebas de laboratorio de hemostasia general están alteradas (prolongación de TP y TTP). Los defectos en el número y función plaquetaria, función procoagulante y regulación de fibrinólisis parece estar balanceada por un incremento sustancial del FVIII y FvW, lo cual conduce a mayor sus-



ceptibilidad a formar trombos por la disminución en la proteólisis del FvW y deficiencia de anticoagulantes naturales como proteína C, S y antitrombina en la falla hepática. Los niveles disminuidos de antifibrinolíticos también pueden cambiar el balance de coagulación y anticoagulación en pacientes con coagulopatía hepática y reducir el riesgo de sangrado.

El tratamiento profiláctico con antibióticos en pacientes cirróticos ha mostrado disminuir el riesgo de sangrado presumiblemente al ayudar a mantener el balance entre los factores pro y anticoagulantes disminuidos, pero también al mejorar el estado hemodinámico (11).

## Diagnóstico

Es importante entender que los estudios de laboratorio básicos disponibles al clínico no miden los mecanismos compensatorios tales como la actividad de la proteína C o los niveles del FvW. Estas pruebas solo dan información de una pequeña porción del sistema de coagulación para

el cual fueron diseñados. Esta es la principal dificultad con la estimación clínica del riesgo de sangrado o coagulación en esta población, la falta de pruebas completas que muestren el “gran cuadro” en un paciente individual. La tabla 1 muestra las fortalezas y debilidades de algunas pruebas de laboratorio disponibles para medir hemostasia y su aplicabilidad en pacientes con enfermedad hepática (3).

### ¿Por qué las pruebas estándar de hemostasia no predicen sangrado en enfermedad hepática?

Las pruebas estándar de hemostasia, TP, INR y TTPa solo miden el efecto de procoagulantes y no toman en cuenta el efecto de inhibidores in vivo, la contribución plaquetaria u otros componentes celulares (1). El INR da una visión muy estrecha de un solo aspecto de la hemostasia en cirrosis y podría concluirse que no ofrecería utilidad en la predicción de sangrado en pacientes con enfermedad hepática. La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomienda que para

**Tabla 1.** Características de pruebas diagnósticas de coagulación en enfermedad hepática: debilidades y fortalezas (3).

NOMBRE DE LA PRUEBA	SISTEMA ANALIZADO	FORTALEZA	DEBILIDAD
INR y TP	Vía extrínseca clásica procoagulante	Disponibilidad amplia Barata Rápida Buena correlación con severidad de enfermedad hepática	Gran variabilidad interlaboratorio Medición estrecha del sistema procoagulante No predictor de sangrado
TTPa	Vía intrínseca clásica procoagulante	Disponibilidad amplia Barata Rápida Detecta deficiencia congénita de factor	Usualmente no refleja disfunción hepática Medición estrecha del sistema procoagulante Usualmente normal o casi normal en enfermedad hepática
Cuenta plaquetaria	Plaquetas	Disponibilidad amplia Barata Rápida Reproducible y tiene alguna correlación con sangrado a niveles bajos (<60 mil)	No refleja la función plaquetaria No es útil en predecir sangrado
Función plaquetaria	Plaquetas y hemostasia primaria	Puede dar alguna evidencia de la función plaquetaria general comparada con la normal	La mayoría de ensayos asumen función plaquetaria normal y no están calibrados para trombocitopenia No disponibilidad universal No completamente estudiada en enfermedad hepática



NOMBRE DE LA PRUEBA	SISTEMA ANALIZADO	FORTALEZA	DEBILIDAD
Tiempo de sangrado	Hemostasia mucosa y piel	Puede dar una mejor vista de todo el sistema hemostático	Generalmente no predice sangrado en procedimientos No disponible en muchos centros Consume tiempo Incomodidad del paciente
Niveles del complejo FvW	Hemostasia primaria	Refleja severidad de enfermedad hepática y ofrece valor pronóstico Niveles bajos en enfermedad hepática pueden indicar la necesidad de transfusión plaquetaria profiláctica	Generalmente no validado en predecir sangrado en cirrosis Compleja relación con ADAMTS13 y plaquetas no entendida en cirrosis
Fibrinógeno	Fibrinólisis	Niveles bajos sugieren hiperfibrinólisis Niveles >100 mg/dl sugieren fibrinógeno adecuado para iniciar la coagulación	Reactante de fase aguda Niveles bajos son comunes en cirróticos compensados sin sangrado No predictor de CID en cirrosis
Niveles de factores	Vías procoagulante y anticoagulante	Puede dar una relativa idea de deficiencia de factor en ambos sistemas	Variación significativa entre laboratorios Los niveles de factores están afectados por evento agudo de coagulación y otras enfermedades No hay clara relación entre sangrado y riesgo de coagulación
Tiempo de lisis de euglobulina	Fibrinólisis	Medición validada de fibrinólisis Puede usarse para medir eficacia del tratamiento en hiperfibrinólisis	No disponibilidad universal
Tromboelastografía (TEG)	Hemostasia universal	Usada durante décadas para guiar transfusión intraoperatoria Puede mostrar defectos en múltiples componentes de hemostasia para guiar terapias	Prueba sanguínea completa requiere conversión casi inmediata No estandarización en la mayoría de parámetros Requiere experiencia para interpretar No validada para predecir sangrado o coagulación en pacientes no quirúrgicos Puede ser poco sensible en población hipercoagulante
Tromboelastometría rotacional (ROTEM)	Hemostasia universal	Puede mostrar defectos en múltiples componentes de hemostasia y guiar tratamiento Puede ser más sensible que la TEG en población con hipercoagulación Más automatizado y menos difícil técnicamente que TEG	Uso experimental únicamente No validado clínicamente
Potencial trombina endógena	Vía pro y anticoagulante	Proporciona una mejor visión del balance entre pro y anticoagulación	Solo experimental Adición de trombomodulina no estandarizada Dependiente de cuenta plaquetaria
Ensayos de micropartícula procoagulante	Vía procoagulante	Puede describir tendencia para hipercoagulación	Experimental y no validada



realizar una biopsia hepática no hay un nivel específico de TP-INR que claramente prediga sangrado durante o después del procedimiento (12).

### El sistema hemostático pediátrico es diferente al de los adultos

Existen diferencias de acuerdo a la edad en factores procoagulantes e inhibidores de la coagulación desde el periodo neonatal y a lo largo de la niñez en pacientes sanos. Los factores II, VII, IX y X tienen niveles que son al menos la mitad en comparación con los adultos en el periodo neonatal e incrementan gradualmente a valores del adulto en los primeros seis meses de vida. Se ha reportado que el factor VIII muestra niveles mayores en la niñez comparado con el adulto. Los niveles del factor vW son similares al adulto, aunque algunos niños muestran niveles más altos. Los niveles de inhibidores de la coagulación también difieren, los de las proteínas C y S son bajos en el neonato y aumentan a lo largo de la niñez. Asimismo hay diferencias entre niños y adultos en las pruebas estándar de hemostasia y prueba global de coagulación. El INR es estadísticamente mayor en neonatos, aunque dentro del rango normal, y se normaliza al mes de edad. La generación de trombina en niños sanos menores de un año es la mitad del valor del adulto e incrementa a lo largo de la niñez (13, 14).

### Tratamiento

Existen pocos datos sobre el riesgo de sangrado con procedimientos invasivos en el contexto de falla hepática aguda y tampoco hay guías clínicas con respecto a un objetivo de corrección del INR para evitar el problema de sangrado. Actualmente, el consenso general es que el INR debe ser corregido a  $\leq 1.5$  para controlar el riesgo de sangrado antes de un procedimiento, aunque no hay datos que apoyen esta práctica. El paradigma de corregir un TP anormal antes de una biopsia hepática ha sido cuestionado por la posición actual de la AASLD, que establece que “el uso de profilaxis o estrategias de rescate tales como plasma, inhibidores de fibrinólisis o factores recombinantes debería ser considerado en situaciones específicas, aunque su efectividad aún no sea establecida”. El tratamiento agresivo de un INR anormal con grandes volúmenes de PFC en este tipo de paciente puede ser perjudicial, ya que la sobrecarga de volumen incrementa el gradiente de presión venoso he-

pático con el subsecuente riesgo de sangrado variceal. En el caso de la trombocitopenia en el paciente cirrótico que se someterá a ligadura variceal, la administración de una unidad plaquetaria produce un pequeño incremento en la cuenta plaquetaria sin ningún efecto significativo en la generación de trombina o en la tromboelastometría.

Por lo tanto, la validez de corregir cifras de laboratorio con productos sanguíneos en pacientes que no tienen sangrado es cuestionable y pueden estar expuestos a un mayor riesgo.

Wicklund (2) ofrece un abordaje terapéutico para el tratamiento del sangrado en pacientes pediátricos con enfermedad hepática, basado en datos publicados sobre las diferencias entre niños y adultos y sus condiciones patológicas (Tabla 2).

**Tabla 2.** Tratamiento del sangrado o su riesgo en pacientes pediátricos con falla hepática.

PRODUCTO SANGUÍNEO/ FÁRMACO	INDICACIÓN	RIESGO
Plasma fresco congelado	Sangrado evidente antes de la terapia con FVIIa recombinante	Daño pulmonar agudo relacionado a transfusión, reacción alérgica, sobrecarga de volumen, infección
Crioprecipitado	Nivel de fibrinógeno $<100$ g/dl	Reacción alérgica, infección
Plaquetas	Profilaxis de sangrado evidente antes de procedimiento con alto riesgo de sangrado si la cuenta plaquetaria $<50\,000$ cels/dl	Daño pulmonar agudo relacionado a transfusión, reacción transfusional, sobrecarga de volumen, infección
Ácido tranexámico o ácido $\alpha$ -aminocaproico	Sangrado de mucosas, evidencia de estado hiperfibrinolítico	Trombosis
FVIIa recombinante, Concentrado complejo de protrombina	Falla para controlar sangrado con terapia estándar o cuando el paciente tiene sobrecarga de volumen, pero se recomienda una dosis de PFC de 10 ml/kg antes de FVIIa recombinante	Trombosis



### Plasma fresco congelado

La administración profiláctica de PFC no ha mostrado disminuir el riesgo de sangrado o mejorar el resultado. Hay escasa evidencia que apoye la dosis apropiada de PFC tanto en pacientes pediátricos como adultos (10, 15). Las guías actuales citadas en la revisión de Morley recomiendan una dosis de PFC en niños de 15 ml/kg, con un rango de 10-20 ml/kg. Se requiere un seguimiento de TP después de la infusión de PFC para asegurarse de alcanzar la corrección deseada de INR (15).

### Crioprecipitado

Existe un acuerdo general en las guías tanto en niños como en adultos en cuanto a que el fibrinógeno debe ser reemplazado cuando la cifra es <100gr/dl. La dosis de crioprecipitado en pediatría es de 4-5 ml/kg o 1 unidad (10-20ml) por cada 10 kg de peso corporal (16, 17).

### Plaquetas

Se ha sugerido mantener una cifra plaquetaria >50 000/dl antes de un procedimiento invasivo con alto riesgo de sangrado o para el tratamiento de sangrado evidente (16, 17).

### Vitamina K

Las guías pediátricas recomiendan que en caso de coagulopatía adquirida en un paciente con sospecha de deficiencia de vitamina K debería recibir suplementación, pero que si no hay respuesta se debe evitar la administración repetida en grandes dosis. La dosis pediátrica para deficiencia de vitamina K es de 30 ug/kg vía intravenosa, subcutánea u oral (16, 17).

### Factor VIIa recombinante y concentrado complejo de protrombina

El factor VIIa recombinante no ha sido aprobado para su uso sistemático, solo se ha utilizado en ensayos clínicos en pacientes adultos cirróticos con sangrado variceal con resultados controversiales.

El concentrado complejo de protrombina (CCP) se ha empleado en el contexto de enfermedad hepática para controlar sangrado y en preparación de cirugía electiva que

conlleva un riesgo de sangrado. También se ha utilizado cuando el riesgo de sobrecarga circulatoria limita el uso de PFC. La Sociedad Italiana de Medicina Trasfusional e Inmunohematología (SIMTI) estableció como indicación del uso de CCP en enfermedad hepática con deficiencia adquirida de factores del complejo de protrombina como una segunda alternativa al PFC. La dosis es 20-25 unidades/kg en primer bolo y para dosis subsecuentes se requiere ajuste basado en la respuesta del TP e INR (18, 19).

### Antifibrinolíticos

Se encuentran el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico. Stravitz considera razonable el uso de ácido aminocaproico para el tratamiento de la falla hepática aguda en el contexto de hipofibrinogenemia severa y posible hiperfibrinólisis, pero Morley recomienda que en la práctica pediátrica se restrinja la terapia antifibrinolítica para el caso de condiciones específicas como prevención del sangrado después de cirugía cardíaca u ortopédica, menorragia severa, epistaxis severa o sangrado después de cirugía dental (16).

### Conclusiones

- La coagulopatía es una complicación en pacientes con cirrosis; en los casos en que no existe sangrado, la utilidad de corregir cifras de laboratorio con productos sanguíneos es cuestionable y pueden exponerlos a mayor riesgo.
- El manejo de sangrado por coagulopatía incluye administración de plasma fresco congelado (PFC); Vit K para corrección de un TP prolongado; infusión de crioprecipitados para hipo fibrinogenemia; y concentrados plaquetarios cuando las cifras de plaquetas son < 50,000 si el paciente va a someterse a un procedimiento invasivo.
- Si no se corrige el TP con PFC y existe riesgo de sobrecarga circulatoria, se recomienda como alternativa el uso de concentrado de complejo de protrombina (CCP).



# Referencias

1. Tripodi A, Primignani N, Mannucci PM *et al.* Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 274-81.
2. Wicklund, B. Bleeding and Clotting Disorders in Pediatric Liver Disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011: 170-7. Doi:10.1182/asheducation-2011.1.170.
3. Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in Liver Disease: A guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1064-74.
4. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM *et al.* Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. *Intern Emerg Med* 2010; 5: 7-12.
5. Tripodi A. Hemostasis in chronic liver disease. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2064-5.
6. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011; 365: 147-56.
7. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, *et al.* Thrombin generation in patients with cirrosis: the role of platelets. *Hepatology*. 2006; 4:440-5.
8. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, *et al.* An imbalance of pro-*vs* anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137:2105-11.
9. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK *et al.* Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010; 53: 362-71.
10. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg* 2007; 24. 250-8.
11. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878-85.
12. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD *et al.* Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49:1017-44.
13. Kawada PS, Bruce A, Massicotte P *et al.* Coagulopathy in children with liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 603-7.
14. Andrew M, Vegh P, Johnston M *et al.* Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80: 1998-2005.
15. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S *et al.* Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:1391-94.
16. Morley Sl. Management of acquired coagulopathy in acute paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011; 96: 49-60.
17. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009;13 : 95-107.
18. Shander A, Goodnough LT, Ratko T, *et al.* Consensus recommendations for the off-label use of recombinant human factor VIIa (NovoSeven) therapy. *Pharmacy&Therapeutics* 2005;30: 644-58.
19. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, *et al.* Recommendations for the use of antithrombin concentrates and protrombin complex concentrates. *Blood transfuse* 2009; 7:325-34.





# Terapia endoscópica para el tratamiento de sangrado variceal

David Espinosa Saavedra

---

**E**l tratamiento de la hemorragia variceal en pacientes pediátricos con cirrosis e hipertensión portal sigue siendo objeto de cierta controversia. En los niños con enfermedad hepática avanzada, el trasplante de hígado resulta la única posibilidad de cura, por lo que el tratamiento primario del sangrado gastrointestinal puede ser por medios endoscópicos o por derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). Cada modalidad tiene ventajas y desventajas específicas, por lo que las recomendaciones de tratamiento deben adaptarse individualmente, dependiendo en gran medida de los conocimientos y la experiencia del equipo de atención médica (1).

## Evaluación inicial y manejo

El tratamiento inicial de la hemorragia gastrointestinal es estabilizar al paciente. En los niños, la atención a la frecuencia cardíaca y la perfusión es esencial en la evaluación de pacientes pediátricos con hemorragia variceal. Se administra oxígeno y se mantiene una vía aérea adecuada. La estabilidad hemodinámica se mantiene o se restablece con la reanimación con líquidos en forma de cristaloideos y la eventual sustitución de sangre por transfusión. Es importante señalar que la sobrecarga de volumen o la transfusión excesiva pueden ser contraproducentes (2). Se recomienda ingresar a los pacientes en una unidad hospitalaria en la que se pueda realizar una monitorización adecuada y en la que puedan producirse respuestas rápidas a los cambios del estado hemodinámico; lo ideal sería una unidad de terapia intensiva pediátrica. Una vez que el paciente se ha estabilizado se practica una endoscopia digestiva superior para evaluar el origen de la hemorragia y, en caso necesario, realizar intervenciones terapéuticas. En los niños, incluso en aquellos con enfermedad hepática conocida e hipertensión portal, hay muchas causas de hemorragia gastrointestinal superior, además de la hemorragia por várices esofágicas, como gastritis, esofagitis, úlceras pépticas, desgarros de Mallory-Weiss y gastropatía hipertensiva portal. En una serie estudiada, el 36% de los niños con cirrosis y hemorragia digestiva presentó úlceras gástricas o duodenales (3).



Durante la endoscopia, se evalúa la presencia de várices en el esófago. Es importante reportar desde qué nivel inician, la prolongación de estas, el tamaño y sus características. Para poder realizar una adecuada clasificación se sugiere utilizar la escala de Baveno. Si no se encuentra sangrado activo en la endoscopia y se observan paquetes varicosos, la presencia de coágulo fresco, punto o mancha rojos cereza, punto de fibrina o fenómeno de várice sobre várice, en presencia de ninguna otra fuente de sangrado, son compatibles con las várices como fuente de la hemorragia (4). Posteriormente se visualiza y se revisa el estómago prestando especial atención a las úlceras, el grado de gastropatía hipertensiva portal (clasificación de McCormack) y várices gástricas. Las várices gástricas se observan típicamente en cardias y fondo gástricos, y es muy importante la clasificación, el tamaño y si existe o no presencia de signos de mal pronóstico. En niños, los factores de riesgo de hemorragia por várices gástricas incluyen el tamaño de las várices del fondo gástrico. Se clasifican por tamaño en grandes (> 10 mm), medianas (5-10 mm) y pequeñas (<5 mm) (5).

En cuanto a las várices gástricas, la clasificación de Sarín es la más utilizada. Las várices gástricas se consideran **primarias** cuando están presentes en el momento del examen endoscópico inicial y **secundarias** si se desarrollan después de la erradicación endoscópica de las várices esofágicas. El estómago a menudo contiene una gran cantidad de sangre y coágulos, por lo que un lavado cuidadoso a través del endoscopio o mediante sobretubo ayudará a identificar las fuentes de sangrado en el estómago. En algunas ocasiones es necesaria la movilización del paciente y se sugiere su cambio de posición a decúbito lateral izquierdo para una adecuada visualización de cardias y fondo. El duodeno debe inspeccionarse cuidadosamente en busca de úlceras, duodenitis, várices y hemobilia (6).

Una vez que se ha determinado el origen del sangrado, se decide el tipo de tratamiento. Existe una variedad de terapias disponibles en pediatría. Desafortunadamente, los enfoques para el tratamiento de la hemorragia aguda por várices en niños no se han estudiado directamente en ensayos aleatorizados; sin embargo, hasta la fecha se ha demostrado que la aplicación de los resultados de los estudios en adultos proporciona pautas eficaces para el tratamiento. Por tanto, la decisión de emprender un tratamiento a largo plazo en la actualidad debe ser individualizada para cada paciente.

Debido a que la mayoría de los episodios de hemorragia variceal se detendrán espontáneamente, solo requerirán cuidados de apoyo de forma inicial. Las indicaciones para una intervención mayor varían dependiendo de los centros, pero la hemorragia en curso con necesidad continua de transfusiones debería exigir una mayor intervención. La documentación de una verdadera fuente de hemorragia variceal desencadena un tratamiento agresivo para intentar reducir la exposición a los hemoderivados, el riesgo de inestabilidad hemodinámica y un posible desenlace fatal (5, 6).

### Tratamiento endoscópico

La decisión de realizar un tratamiento endoscópico específico deriva del procedimiento inicial y su diagnóstico. Aunque la mayoría de las hemorragias gastrointestinales se detendrán con la terapia médica inicial, se sugiere solicitar apoyo con anestesia general e intubación orotraqueal para un procedimiento endoscópico seguro (7).

### Escleroterapia endoscópica de várices esofágicas

La escleroterapia variceal de emergencia es eficaz para el control de la hemorragia, acercándose al control del 90% al 95%. Se han utilizado diversos agentes esclerosantes en niños, entre ellos etanolamina al 5%, tetradecil sulfato del 1% o al 1.5%, morruato de sodio al 5% y polidocanol del 1% al 1.5%. Existen técnicas tanto intravariceales (se inyecta el esclerosante dentro de la várice para conseguir trombosis venosa, posteriormente inflamación proliferativa y finalmente obliteración variceal por fibrosis) como paravariceales (produce edema e inflamación con formación de fibrosis parietal que comprime la várice estrangulándola). Se recomienda iniciar con inyecciones en la parte más distal del esófago, 2-3 cm por encima de la unión esofagogástrica, con 3-4 inyecciones circulares. El volumen para inyectar en cada punción puede ser de 0.5 ml a 2 ml, sin superarse los 20 ml de sustancia esclerosante por sesión (8).

Las complicaciones agudas asociadas con la escleroterapia incluyen ulceración esofágica, dolor retroesternal, disfagia, fiebre, hemorragia postpunción, erosiones, pseudodivertículos, formación de puentes mucosos, perforación, infección, mediastinitis, sepsis, neumotórax y estenosis esofágica tardía. Existe un riesgo significativo de bacteriemia y la profilaxis con antibióticos es adecuada en el caso de pacientes inmunodeprimidos y niños con riesgo



de endocarditis bacteriana. En el seguimiento a largo plazo, se ha demostrado que la erradicación de las várices mediante escleroterapia reduce los episodios de resangrado, con excelentes resultados para el control de hemorragia variceal en población pediátrica. En general, en el protocolo de erradicación variceal, las sesiones repetidas (promedio de cuatro sesiones) se realizan en intervalos de dos a cuatro semanas para erradicar las várices. El intervalo se aumenta gradualmente posterior a la erradicación cada tres y doce meses (8).

Las complicaciones que se pueden presentar durante el seguimiento en pacientes pediátricos con escleroterapia secuencial han incluido hemorragia previa al tratamiento endoscópico (39%), ulceración esofágica (29%), formación de estenosis (16%) y várices recurrentes en el 8% de los casos (9).

### Ligadura variceal esofágica

La ligadura endoscópica de várices (LEV), informada por primera vez en 1989, utiliza la ligadura mecánica y la estrangulación de paquetes varicosos en el esófago mediante anillos elásticos o bandas. La várice es aspirada hacia el interior de la cámara o barril de baldas, la cual desaloja una banda elástica que atrapa o liga la várice. En teoría, esta técnica produce ulceración y necrosis mucosa que da como resultado la obliteración de los canales venosos submucosos. La técnica se desarrolló para reducir o eliminar algunos de los efectos secundarios de la escleroterapia (úlceras, sangrado, fiebre, estenosis, etc). En niños, el uso de LEV se ha informado en varias series pequeñas. En general ha demostrado ser segura y eficaz en el tratamiento de la hemorragia aguda por várices en niños. En comparación con la población adulta, se sugiere un menor número de bandas por sesión (lumen esofágico más pequeño); en promedio, de dos a cuatro bandas. En niños pequeños, el ligador ocupa casi completamente la luz esofágica y reduce el campo visual y la maniobrabilidad del endoscopio (10).

La principal ventaja de la LEV en niños con hemorragia aguda es la capacidad de controlar con mayor seguridad el sangrado cuando existe dificultad para observar adecuadamente el campo visual. Sin embargo, no se ha diseñado un dispositivo de LVE para lactantes (10).

En paciente pediátricos, se ha informado que tanto la escleroterapia como la EVL erradicar las várices entre el 91% y el 96% de los casos, respectivamente. Se requiere

un promedio de cuatro sesiones para la erradicación de várices por LVE, en comparación con seis sesiones de escleroterapia ( $p < 0.0001$ ). Puede existir un 25% de resangrado en el grupo de escleroterapia y un 4% en el grupo de ligadura ( $p=0.49$ ) (11).

Después de la escleroterapia endoscópica o LVE, el paciente debe ser monitorizado por complicaciones agudas, administrarse supresión de ácido con inhibidores de la bomba de protones o terapia local con sucralfato para promover la cicatrización de la úlcera. Inicialmente se administran líquidos claros y se progresa la dieta según la tolerancia (11).

### Hemospray

El uso de polvo hemostático TC-325 (Hemospray® Cook medical) es un dispositivo nuevo para hemostasia endoscópica que inicialmente fue creado para su utilización en el sangrado gastrointestinal no variceal. En niños, la experiencia es escasa, pero cada vez se reportan más estudios de la efectividad del Hemospray®. Se ha considerado una medida segura para el control de la hemorragia del tubo digestivo alto tanto variceal como no variceal. Se puede proponer como una medida de rescate en aquellos casos en los que posteriormente al tratamiento endoscópico, ya sea para várices esofágicas, gástricas o gastropatía portal hipertensiva, cuando el paciente presente hemorragia importante (12).

### Tratamiento endoscópico en várices gástricas

#### Ligadura

La LEV solo se puede recomendar para várices esofago-gástricas tipo 1 (10).

#### Escleroterapia

No existen estudios que comparen los diferentes agentes esclerosantes en cuanto a eficacia, efectos adversos o con recomendaciones para su uso en niños, por lo que no se propone ningún fármaco en particular (10).

#### Adhesivos tisulares

La obturación u obliteración variceal con pegamento tisular (como el N-butil-cianoacrilato o isobutil-2-cianoacrilato), que se polimeriza inmediatamente al hacer contacto



con la sangre, se inyecta estrictamente dentro de la várice y oblitera várices grandes. De tres a cuatro días después ocurre necrosis de la pared variceal y el molde de NBC se desprende lentamente (semanas o meses). La obturación variceal endoscópica con pegamento es más efectiva que la ligadura o escleroterapia para el control del sangrado, para prevenir el resangrado y también para reducir la mortalidad (13).

Existe escasa información sobre el tratamiento profiláctico en pacientes de alto riesgo con VG. En series de casos de pacientes pediátricos ha habido informes de buena respuesta en el control del sangrado. El uso de cianoacrilato es útil para la profilaxis secundaria de la hemorragia por várices gástricas. Aunque su uso en niños ha sido limitado, los resultados parecen haber sido buenos (14).

Una complicación rara y catastrófica como la embolización puede ocurrir si se utiliza una cantidad excesiva de NBC o si se sobrediluye con lipiodol. Por este motivo se recomiendan diluciones de 0.5 ml de NBC más 0.5 ml de lipiodol (dilución 1:1), lo cual retrasa el proceso de polimerización (más de 20 segundos) y es posible observar radiográficamente el sitio de obliteración y evitar embolismo distal; la aplicación sin dilución ocasiona oclusión rápida del catéter inyector. La cantidad máxima para evitar esta complicación se debe limitar estrictamente a 1 ml. Si se requieren dosis mayores por el tamaño de la várice, las inyecciones se deberán aplicar de manera secuencial. Las sesiones medias de cianoacrilato hasta lograr la erradicación de la várices se han reportado en promedio de  $1,83 \pm 0,574$  con una dosis media de  $2,07 \pm 0,703$  de cianoacrilato por sesión (15).

La úlcera gástrica debida a la inyección de pegamento y el resangrado por ella es una complicación reportada entre un 0.1% y un 6.3% de los pacientes. En algunos pacientes, el resangrado temprano es causado por la extrusión del molde de pegamento y se informa en el 4.4% de los pacientes en los primeros tres meses después de la inyección de pegamento.

### Hemo-clip y otros dispositivos

No se recomiendan otras modalidades endoscópicas, como clipaje, dispositivos de contacto térmico (como coagulación multipolar o sonda calefactora) o coagulación con plasma de argón, para la hemostasia esofágica o de várices gástricas. Deben utilizarse para la hemostasia no varicosa (7).

### Ultrasonido endoscópico (USE)

Evalúa la anatomía de la vía colateral e identifica las venas perforantes, lo que mejora la monitorización de la respuesta al tratamiento endoscópico en tiempo real. El USE Doppler color permite la confirmación de la obliteración de VG mediante la identificación precisa de los vasos perforantes y la administración de adhesivo tisular dirigida, disminuyendo la cantidad de pegamento inyectado y el riesgo de embolización. Se demostró que la embolización de VG con coils, guiado por USE, mejora la hemostasia en múltiples series. Enfoques combinados asistidos por USE y técnicas endovasculares que incluyen TIPS y embolización de los shunts o sus combinaciones, se pueden ofrecer de acuerdo con la gravedad de la enfermedad hepática subyacente, anatomía de la vía colateral, asequibilidad y disponibilidad de experiencia técnica (16).

### Conclusiones

- La terapia endoscópica en pacientes pediátricos con hipertensión portal y hemorragia gastrointestinal se sugiere que se realicen bajo anestesia general con intubación endotraqueal.
- La escleroterapia y/o ligadura es la primera línea de tratamiento para el sangrado variceal esofágico.
- La inyección variceal de cianoacrilato es útil para la profilaxis secundaria de la hemorragia por várices gástricas



# Referencias

1. D'Antiga, L. Medical management of esophageal varices and portal hypertension in children. *Semin Pediatr Surg* 2012; 21: 211-8.
2. Chapin CA, Bass LM. Cirrhosis and Portal Hypertension in the Pediatric Population. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 735-52.
3. Grammatikopoulos T, McKiernan PJ, Dhawan A. Portal hypertension and its management in children. *Arch Dis Child* 2018; 103:186-91.
4. Narváez-Rivera RM, Cortez-Hernández CA, González-González JA, et al. Consenso Mexicano de Hipertensión Portal. *Rev Gastroenterol México* 2013; 78: 92-113.
5. Flores-Calderón J, Morán-Villota S, Rouassant S-H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children. *Ann Hepatol* 2013; 12:S3-24.
6. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743-52.
7. Kovacs TOG, Jensen DM. Varices. *Clin Liver Dis* 2019; 23:625-42.
8. Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, 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; 16:426-37.
9. Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, et al. Endoscopic surveillance and primary prophylaxis sclerotherapy of esophageal varices in biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:574-9.
10. Song JE, Kim BS. Endoscopic Therapy and Radiologic Intervention of Acute Gastroesophageal Variceal Bleeding. *Clin Endosc* 2019; 52:407-15.
11. Zargar S. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 2002, 36; 666-72.
12. Cadena-León J, Alfaro-Bolaños J, Tovar-Correa L, et al. Experiencia del uso de polvo hemostático en el manejo endoscópico de sangrado variceal y no variceal en un hospital de tercer nivel en México. El primer reporte en pacientes pediátricos en Latinoamérica. *Rev Endosc* 2019; 31:2658.
13. Poddar U, Borkar V, Yachha S, et al. Endoscopic management of bleeding gastric varices with N-butyl, 2-cyanoacrylate glue injection in children with non-cirrhotic portal hypertension. *Endosc Int Open* 2016; 04(10),E1063-7.
14. Kamani L, Ahmad BS, Arshad M. Safety of endoscopic N-Butyl-2 Cyanoacrylate injection for the treatment of bleeding gastric varices in children. *Pak J Med Sci.* 2018;34:1363-8.
15. Hu Z, Zhang D, Swai J, et al. Risk of rebleeding from gastroesophageal varices after initial treatment with cyanoacrylate; a systematic review and pooled analysis. *BMC Gastroenterol* 2020; 20:181 1-15.
16. Philips CA, Ahamed R, Rajesh S, George T, Mohanan M, Augustine P. Beyond the scope and the glue: update on evaluation and management of gastric varices. [versión electrónica]. *BMC Gastroenterol* 2020, 20(1), 361.





# Terapia médica, radiológica y quirúrgica para la hipertensión portal

Beatriz González Ortiz

---

## Terapia médica

El sangrado por várices es una complicación de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis hepática. Tiene una elevada mortalidad en adultos (15%-30% a seis semanas), por lo cual, las intervenciones para prevenir el sangrado, tratarlo y disminuir la mortalidad son importantes.

La hipertensión portal y el sangrado son las principales causas de morbimortalidad en pacientes pediátricos con cirrosis. Se inicia por el incremento de la resistencia vascular intrahepática y un estado circulatorio hiperdinámico, y tardíamente se caracteriza por un gasto cardíaco elevado, vasodilatación esplácnica, con incremento del flujo sanguíneo mesentérico.

El objetivo del tratamiento farmacológico en la hipertensión portal del paciente cirrótico es modificar el lecho vascular hepático y esplácnico, sin embargo, no están exentos de efectos colaterales. En adultos, el tratamiento con betabloqueadores no selectivos reduce el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo esplácnico. En adultos, la profilaxis primaria (prevenir el primer sangrado variceal) es una terapia bien establecida, con el sustento de ensayos clínicos que demuestran el beneficio de betabloqueadores no selectivos y ligadura variceal endoscópica. Sin embargo, en pediatría no hay ensayos clínicos controlados que demuestren su efectividad, de ahí que en su empleo se deberá considerar el riesgo contra el beneficio.

Fármacos alternos son los vasoconstrictores esplácnicos como la vasopresina/ terlipresina solos o en combinación con terapia endoscópica, han demostrado en adultos ser útiles para el tratamiento del sangrado variceal agudo. La vasopresina y sus análogos reducen la presión portal por ser un potente vasoconstrictor esplácnico, disminuyendo el flujo sanguíneo venoso portal. Sin embargo, pueden producir efectos en el corazón y circulación sistémica como hipertensión arterial, arritmias ventriculares, isquemia intestinal e hiperglicemia.



## Octreotide en pediatría

Ante la sospecha de sangrado variceal, la administración de octreotide debe iniciarse tan rápido como sea posible, antes de la endoscopia. Hay que iniciar con dosis de 2 a 5 microgramos/kg/hora, administrado en infusión continua hasta cinco días. En población pediátrica hay limitada evidencia para el uso crónico de este fármaco (1).

## Eritromicina

En ausencia de contraindicaciones (arritmias, prolongación del QT), la infusión previa a la endoscopia de eritromicina 3mg/kg/dosis de 30 a 120 minutos previo a la endoscopia, mejora la visibilidad durante la misma (2).

Las estatinas modulan el tono vascular intrahepático, selectivamente incrementan la producción de óxido nítrico en células endoteliales de sinusoides en hígados cirróticos, actuando como un vasodilatador selectivo intrahepático en cirrosis. En población pediátrica no se tiene información (3).

## Manejo del episodio de sangrado agudo

La estrategia de transfusión en pacientes adultos con cirrosis incluye transfusiones basadas en umbrales. La evidencia más sólida, de acuerdo con las guías de la Asociación de Estados Unidos para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD), es la utilización de parámetros de transfusión conservadores (umbral de hemoglobina 7 g/dL). El objetivo para la transfusión de paquete de glóbulos rojos debe ser de 7-8 g/dL. Es una práctica común transfundir hasta un umbral de plaquetas de  $50 \times 10^9 / L$  en el evento hemorrágico y para procedimientos invasivos, con base en la evidencia de estudios in vitro y retrospectivos. Sin embargo, al margen de la disminución de plaquetas, la función plaquetaria puede también estar alterada por medicamentos, infección y eliminación renal. La administración previa al procedimiento de agonistas del receptor de trombopoyetina Avatrombopag y Lusutrombopag ha demostrado ser prometedora para aumentar los niveles de plaquetas y reducir las transfusiones plaquetarias (4).

En el paciente pediátrico en general, la transfusión de glóbulos rojos está indicada en niños menores de cuatro años de edad con una Hb < 7mg/dL, reticulocitopenia y síntomas de anemia; y en el caso de mayores de cua-

tro años de edad, cuando la pérdida aguda de sangre es > del 15% del volumen total, usualmente con hemoglobina inferior a 5 g/dL o con hemoglobina < de 8 g/dL con síntomas de anemia (5).

Es esencial que los pacientes en los que se sospecha que tienen hemorragia varicosa activa sean intubados antes de la endoscopia y evitar el riesgo de neumonía por aspiración que se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas. Se debe asegurar que los pacientes estén adecuadamente reanimados antes de comenzar la terapia vasoactiva para minimizar los efectos adversos como la isquemia miocárdica, mesentérica y de las extremidades.

Los niños que requieren transfusiones, con bacteriemia, peritonitis bacteriana espontánea, falla renal o ventilación mecánica, tienen significativamente mayor riesgo de morir, del 7% al 20% del ingreso a seis semanas (6).

La profilaxis con antibióticos es una parte integral del tratamiento y debe considerarse desde la admisión del paciente, en casos con enfermedad avanzada Child-Pugh B y C, acorde con los factores de riesgo individuales; patrones de susceptibilidad antimicrobiana local en cada centro, cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona 100mg/kg/día). En adultos, el uso de antimicrobianos reduce la mortalidad, eventos de resangrado y la estancia hospitalaria. Las guías actuales de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal recomiendan profilaxis antimicrobiana en pacientes cirróticos con sangrado gastrointestinal agudo. No obstante, en pediatría no está bien establecido. El uso de antibióticos dentro de las 48 horas posteriores al ingreso podría tener un impacto positivo en el porcentaje de niños libres de bacteriemia y la tasa de reingreso a 30 días.

En un estudio retrospectivo, en el que se analizó el uso de antibióticos dentro de las primeras 48 horas del ingreso en pacientes cirróticos menores de 18 años con sangrado gastrointestinal superior documentado por endoscopia digestiva superior, se reportó que un 68% que recibió antibióticos no tuvo desarrollo de bacteriemia *vs* un 32% que no recibió antibiótico (p 0.6). La tasa de readmisión a 30 días fue de 7% en el grupo con antibióticos *vs* un 21% en los niños sin antibiótico (p 0.3). Este estudio preliminar sugiere que el uso de antibióticos en las primeras 48 horas de la admisión puede ser benéfico, evitando el desarrollo de bacteriemia y la tasa de readmisión. Se precisa un mayor número de estudios prospectivos para recomendarse (7).



## Terapia radiológica

La hipertensión portal en el paciente pediátrico puede originar, adicional al desarrollo de várices esofágicas, várices gástricas y entéricas en el 5% de los casos, en los que es esencial definir la anatomía con resonancia magnetica, angiografía con venografía del sistema portal y así decidir el tratamiento. Para descomprimir las várices, prevenir el resangrado y restablecer el flujo al hígado, la colocación de una derivación intrahéptica transyugular portosistémica (TIPs) es útil y también una terapia puente para el trasplante hepático. El procedimiento consiste en el acceso por la vena yugular interna guiado por ultrasonido, con la introducción de un catéter hasta la vena hepática media o derecha, realizar una venografía para identificar el sistema venoso portal, una aguja de Colapinto o un set de Rosch-Uchida para perforar una rama venosa portal de la vena hepática. La entrada de la aguja se confirma mediante inyección de contraste, después de lo cual se coloca una guía en el sistema venoso portal. Luego se introduce un catéter, seguido de una guía rígida. En niños prepúberes que no han obtenido su máximo potencial de crecimiento se utiliza una prótesis no cubierta de balón expandible o una prótesis cubierta de balón expandible, que provee una adecuada pero no excesiva descompresión del sistema portal (8).

## Terapia quirúrgica

Hay varios tipos de procedimientos de derivación quirúrgica, incluyendo mesocava, coronario-cava, mesentérica inferior, vena/vena renal izquierda, esplenorenal proximal, esplenorenal distal (Derivación de Warren) y procedimientos de derivación mesentérico-vena porta izquierda (Cirugía de Meso-Rex). La vena porta izquierda es expuesta quirúrgicamente en el receso de Rex y un injerto (típicamente vena yugular interna autóloga) se anastomosa en ese sitio. A continuación, este conducto se toma sobre el páncreas, por detrás del estómago, a través del mesocolon, y luego anastomosadas a la vena mesentérica superior en el segmento infrapancreático. El ultrasonido, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (MRI) se emplean con frecuencia como parte de la evaluación preoperatoria para identificar el tipo de circulación portal del paciente (figura 1).

La portografía venosa hepática a través de la vía transyugular ocasionalmente es necesaria para evaluar la per-

**Figura 1.** Angioresonancia posterior a una derivación mesentérico-vena porta izq. (Cirugía de Meso-Rex).



meabilidad de la vena porta izquierda y Rex recessus antes de la derivación de Meso-Rex. Si el trasplante o la derivación portosistémica quirúrgica no son factibles, se puede considerar un TIP para paliar el sangrado por várices que persiste a pesar de la combinación farmacológica y terapia endoscópica (8).

## Conclusiones

1. La profilaxis primaria con betabloqueadores para prevenir la primera hemorragia variceal es recomendada en adultos; en pediatría no hay ensayos clínicos controlados que demuestren su eficacia.
2. El manejo médico de una hemorragia variceal requiere estabilización, infusión de octreotida y transfusión vigilando datos de sobrecarga.
3. El uso de antibióticos puede disminuir el riesgo de complicaciones infecciosas severas; sin embargo, se requiere mayor evidencia para su recomendación rutinaria.
4. La derivación portosistémica quirúrgica y el trasplante hepático deben considerarse cuando el sangrado por várices persiste a pesar de la combinación farmacológica y terapia endoscópica; si no son factibles, está indicado un TIP paliativo.

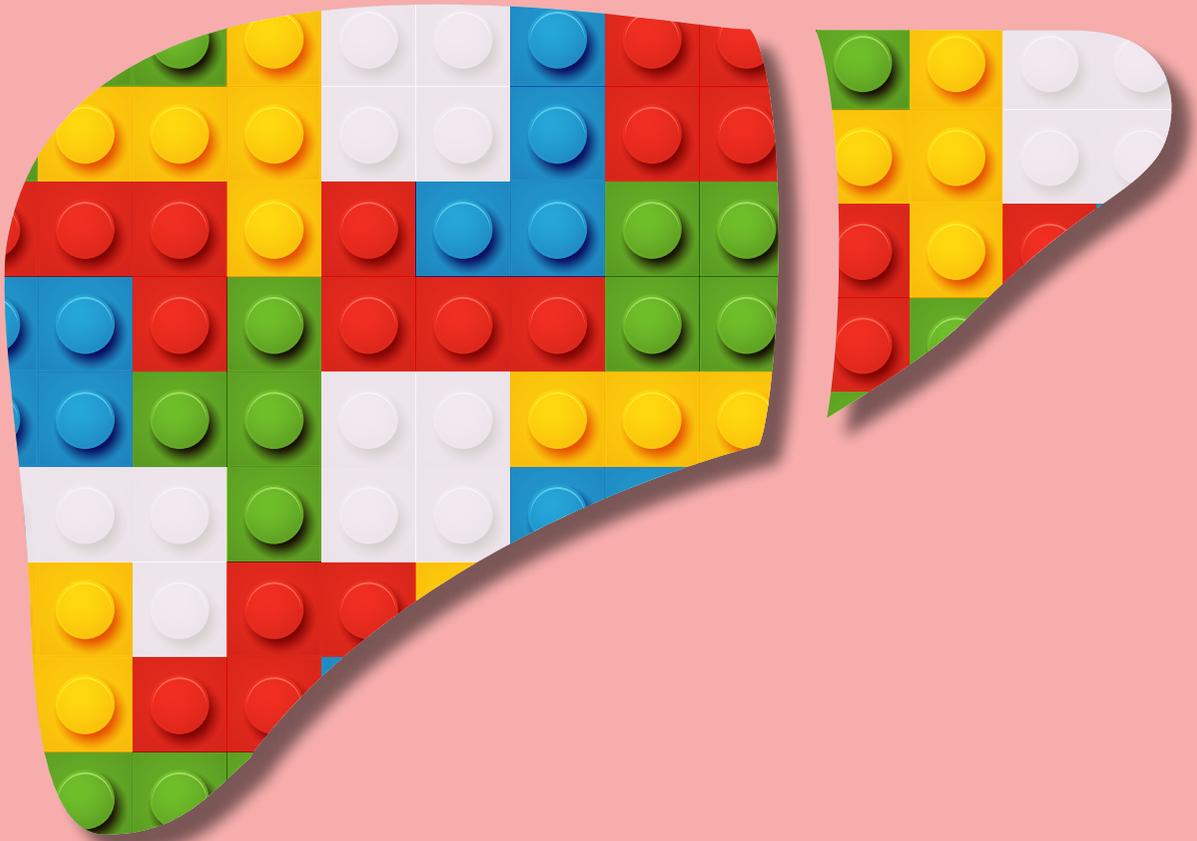


# Referencias

1. Romano C, Oliva S, Matellossi S. *et al.* Pediatric gastrointestinal bleeding: perspectives from the Italian Society of Pediatric Gastroenterology. *World J Gastroenterol* 2017; 23(8): 1328–1337. DOI: 10.3748/wjg.v23.i8.1328.
2. Karstensen, J. G., Ebigbo, A., Bhat, P., Dinis-Ribeiro, *et al.* Endoscopic treatment of variceal upper gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline. *Endoscopy International Open* 2020;08(07). <https://doi.org/10.1055/a-1187-1154>.
3. Romano C, Oliva S, Martelossi *et al.* *World J Gastroenterol* 2020; 26: 6111–6140 DOI: 10.3748/wjg.v26.i40.6111.
4. Liu P., Hum J., Jou J. *et al.* Transfusion strategies in patients with cirrhosis. *Eur J Haematol.* 2020; 104: 15–25. DOI: 10.1111/ejh.13342.
5. Ayala A, González HJ, Tarud D. Transfusiones en Pediatría. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2017; 33: 187-201.
6. Molleston J.P., Bennett W.E. Mortality, Risk Factors and Disparities Associated with Esophageal Variceal Bleeding in Children's Hospitals in the US. *J Pediatr.* 2021;232:176-82
7. Castillo L., Prachuapthunyachart,S., Mel Hall. Antibiotic use in cirrhotic children with acute upper gastrointestinal bleeding. *Medicine* 2019;98e16505. DOI: 10.1097/MD.00000000000016505.
8. Beecham Chick J, Chen N, Gemmete J, *et al.* Pediatric portal interventions. *Semin Intervent Radiol*, 2018;35:143–150. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1642043>.
9. Young V., Rajeswaran S. Management of Portal Hypertension in the Pediatric Population: A primer for the interventional Radiologist. *Semin Intervent Radiol*2018; 35:160-4 DOI:10.1055/s-0038-1660794.









MÓDULO V

# Síndrome hepatorrenal



# Síndrome hepatorenal

## Clasificación y criterios diagnósticos

Jorge Alberto Macías Flores

---

La lesión renal aguda (LRA) ocurre en el 20% de los adultos con enfermedad hepática y se asocia con un incremento en la mortalidad de hasta 10 veces en los pacientes ingresados en terapia intensiva. La incidencia pediátrica aún es desconocida (1, 2).

La LRA se definió hace más de 30 años por un valor de creatinina sérica (CrS)  $\geq 1,5$  mg / dL. Este valor es asociado comúnmente con una tasa de filtración glomerular (TFG)  $\leq 30$  ml / min, sin embargo, un nivel determinado de CrS no expresa los cambios dinámicos e impide diferenciar entre un proceso agudo o crónico (2, 3).

El incremento de CrS en el paciente con cirrosis se considera como un marcador tardío de lesión renal. Típicamente, los pacientes pediátricos con cirrosis presentan niveles bajos de CrS debido a la reducción de aproximadamente el 50% en la síntesis hepática de creatinina, malnutrición, pérdidas incrementadas de creatinina en el túbulo renal, incremento en el volumen de distribución debido a edema y ascitis. Además, los métodos para la determinación de CrS pueden tener un rango de error por interferencia de hasta un 57% cuando existe hiperbilirrubinemia (4, 5).

En 2012, la *Kidney Disease Improving Global Outcomes Foundation* (KDIGO) modificó los criterios para el diagnóstico de LRA: incremento en el **valor basal** de CrS  $\geq 0.3$  mg/dL en las 48 horas previas, incremento de CrS  $\geq 50\%$  en los últimos siete días del **valor basal** o volumen urinario  $< 0.5$  ml / kg / hora. La elevación de 0.3 mg/dL en la CrS basal se asocia en adultos y en niños con un aumento en la mortalidad de hasta 7 veces (6, 7), adicionalmente se incrementa la posibilidad de ser ingresado a unidades de terapia intensiva y un aumento en los días de estancia hospitalaria. En 2015, el *International Club of Ascites* (ICA) decidió adoptar los criterios de la KDIGO en los pacientes con hepatopatía y LRA; sin embargo, se consideró no incluir el flujo urinario, ya que comúnmente los pacientes con cirrosis presentan oliguria con función renal conservada, además se decidió cambiar el **valor basal** de CrS al obtenido en los últimos tres meses y en caso de no contar con él se considera el obtenido en el momento del internamiento (5). Los criterios KDIGO han sido validados en la población pediátrica, no obstante, en la población pediátrica con hepatopatía aún requieren validación (8). Según los valores obtenidos de creatinina, se establecen 3 grados de LRA: Grado 1- CrS  $> 0.3$  mg/dL



o 1.5-1.9 x' del valor basal, Grado 2- CrS entre 2.0-2.9 x' del valor basal y grado 3- CrS >3.0 x' del valor basal o CrS >4.0 mg/dL o inicio de terapia de remplazo renal (5).

Por etiología, la LRA se divide en prerrenal, intrarrenal (clásicamente consideradas como funcionales o estructurales, respectivamente) y postrenal. En un estudio por Belcher y colaboradores realizado en 188 pacientes adultos con cirrosis, la causa más frecuente de LRA fue intrarrenal (53%), prerrenal en el 26% y 22% en síndrome hepatorenal (SHR). En la población pediátrica, Ferri Liu y Cols. reportan la etiología prerrenal como la causa más frecuente de LRA (9, 10).

La etiología prerrenal es secundaria a cualquier causa que disminuya el flujo renal (ej. sepsis, hemorragia digestiva). En caso de que esta disminución sea grave o se perpetúe la LRA de tipo prerrenal, se puede generar daño parenquimatoso. La LRA intrínseca puede ser generada en ausencia de lesión prerrenal y ser el resultado de necrosis tubular aguda secundaria a medicamentos nefrotóxicos (ej. Aminoglucósidos, AINES, medios de contraste). El síndrome compartimental por ascitis a tensión puede contribuir al desarrollo de LRA. La LRA postrenal se debe a obstrucción y es infrecuente en cirróticos (1, 2). En pacientes que no se encuentran recibiendo diuréticos, el estudio de los valores urinarios puede contribuir a determinar la etiología de la LRA. (Tabla 1)

## Síndrome hepatorenal

El SHR es considerado dentro del grupo de las LRA de tipo prerrenal, sin embargo, dada la implicación en la fisiopatología de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) y de los patrones moleculares asociados a daño (DAMPS) no puede ser considerada actualmente meramente funcional. Asociado con alta mortalidad, la incidencia pediátrica reportada por Debray y Cols. es del 5% en pacientes cirróticos (11). El principal desencadenante para SHR-LRA es el desarrollo de peritonitis bacteriana (12).

Clásicamente, el SHR se clasificó en 1996 por el ICA en tipos 1 y 2 dependiendo de la velocidad de progresión de la LRA. El diagnóstico de SHR tipo 1, con mal pronóstico a corto plazo, clínicamente se hacía por un deterioro agudo en la función renal, usualmente secundario a un proceso infeccioso. Se definía en los pacientes con cirrosis y ascitis como el incremento en la CrS >2.5 mg / dL (221 mmol/L) en las últimas dos semanas, sin mejoría al retirar diuréticos y/o medicamentos nefrotóxicos y posterior a la expansión de volumen durante 48 horas con albúmina al 20-25% (1g/ kg /día), en ausencia de daño renal estructural. Los pacientes que no cumplían estos criterios y cursaban usualmente con ascitis refractaria y daño renal progresivo se agrupaban dentro del grupo de SHR tipo 2 (13).

**Tabla 1:** Diferencias urinarias en los pacientes con lesión renal aguda (LRA), Na: Sodio.

	Prerrenal	Síndrome hepatorenal	Intrínseca o intrarrenales
Concentración urinaria de Na (mEq/L)	<10	<10	>30
Osmolaridad urinaria (mOsm)	>100; >osmolaridad plasmática	>100; >osmolaridad plasmática	Igual a la plasmática
Orina: plasma creatina	>30:1	>30:1	<20:1
Fración de excreción de Na (%)	<1	<1	>2
Sedimento urinario	Normal	Normal	Detritos
Respuesta a expansión de volumen	Diuresis constante	Oliguria o anuria	Anuria



Posterior al cambio propuesto por el ICA en 2015 en los criterios diagnósticos de LRA en pacientes con cirrosis, el umbral de CrS necesario para diagnosticar SHR generaba confusión. En 2019 se revisó por el ICA la nomenclatura del SHR, tomando como base la nueva definición de LRA. Actualmente se reconocen dos patrones de síndrome hepatorenal: SHR-LRA y SHR-no lesión renal aguda (NLRA) -antes llamados tipo 1 y tipo 2, respectivamente (14).

Se modificó para los pacientes con SHR-LRA el intervalo de dos semanas en el incremento de CrS. La aplicación de la definición original requería presentar un daño renal considerable (grado II) antes de poder considerar el diagnóstico de SHR, lo que retrasaba el inicio de la terapia vasoconstrictora (15). En adultos existe una relación inversamente proporcional entre el nivel de CrS al inicio del tratamiento y la reversión del SHR (16, 17).

El SHR-NLRA toma en cuenta primordialmente la TFG en lugar de la CrS y se divide por sus nombres en inglés en *Acute Kidney Disease* y *Chronic Kidney Dysfunction* (AKD y CKD) (14). (Tabla 2)

El SHR-LRA representa un diagnóstico de exclusión en el que los pacientes cumplen los criterios de LRA propuestos por el ICA. Posteriormente se realiza el diagnóstico diferencial entre los diferentes fenotipos de LRA (prerenal, intrarrenal y postrenal). La mayoría de los pacientes con lesiones prerrenales responden con la expansión de volumen.

Las lesiones postrenales son poco frecuentes en pacientes con cirrosis, por lo que el verdadero reto es el diagnóstico diferencial entre LRA-intrarrenal y SHR. El diagnóstico de este último típicamente contempla la ausencia de daño intrínseco. La CrS es un marcador de filtración glomerular, no de lesión renal y, por ende, no distingue entre causas funcionales y estructurales, por lo que los marcadores urinarios de lesión tubular son una herramienta promisoría para reflejar lesión renal (18).

Dentro de los marcadores urinarios que cuentan con mayor evidencia se encuentran la interleucina-18 (IL-18), molécula-1 de lesión renal (KIM-1), proteína ligadora de ácidos grasos hepáticos (L-FABP) y la lipocalina asociada con la gelatina de neutrófilos (NGAL). Los pacientes con LRA de tipo intrarrenal presentan valores estadísticamente significativos mayores de IL-18, NGAL y albúmina ( $p < 0.0001$ , AUROC 0.957) que los pacientes con LRA-prerenal (14,19). Sin embargo, se ha observado la presencia de niveles mayores de NGAL en pacientes con

**Tabla 2:** Definición actual síndrome hepatorenal-lesión renal aguda (SHR-LRA) y síndrome hepatorenal-no lesión renal aguda (SHR-NLRA).

SHR-LRA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrosis con ascitis, insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática aguda sobre crónica.</li> <li>• Aumento de la creatinina sérica <math>\geq 0,3</math> mg / dl en 48 horas, o <math>\geq 50\%</math> del valor basal (valor de creatinina en los últimos tres meses cuando exista).             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de respuesta al retiro de diuréticos y al uso de dos días de expansión de volumen con albúmina. La dosis recomendada de la albúmina al 20-25% es de 1 g / kg de peso corporal por día hasta un máximo de 100 g / día.                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrosis con ascitis.</li> <li>• Ausencia de choque.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Sin tratamiento actual o reciente de medicamentos nefrotóxicos.             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de enfermedad parenquimatosa indicada por:                 <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Proteinuria <math>&gt; 500</math> mg / día</li> <li>b) Microhematuria (<math>&gt; 50</math> glóbulos rojos por campo de alta potencia), biomarcadores de lesión urinaria (si están disponibles)</li> <li>c) Ecografía renal anormal</li> </ol> </li> </ul> </li> </ul>
SHR-NLRA
SHR-AKD
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento de CrS NO superior al 50% del valor basal (obtenido en los tres meses previos) en ausencia de otras causas explicables de daño renal.</li> <li>• TFG <math>&lt; 60</math> ml / min /1.73 m<sup>2</sup> en un periodo <math>&lt; 90</math> días.</li> </ul>
SHR-CKD
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TFG <math>&lt; 60</math> ml / min /1.73 m<sup>2</sup> en un periodo <math>\geq 90</math> días en ausencia de otras causas explicables de daño renal.</li> </ul>

AKD del inglés Acute Kidney Disease, CKD= del inglés Chronic Kidney Disease. Traducido sin modificaciones Angeli, P, Garcia-Tsao, G, Nadim, M. K., *et al* News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *Journal of hepatology*, 2019; 71: 811-22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>

SHR que los encontrados en LRA de tipo prerenal, (20) lo que sugiere que pudiera existir un daño renal intrínseco en los pacientes con SHR. El marcador con mayor evidencia en pediatría es el NGAL e incluso se dispone de kits comerciales para detectarlo, aunque su uso se encuentra limitado a la poca disponibilidad, a la ausencia de estudios prospectivos en pacientes con SHR y a la falta de puntos de corte validados para pediatría (21).



## Conclusiones

- En la población pediátrica existe escasa literatura sobre el SHR, considerado poco frecuente. Con las nuevas recomendaciones diagnósticas propuestas es probable que la incidencia tienda a incrementar.
- Los cambios propuestos por el ICA aún requieren validación en la población pediátrica, sin embargo, es muy prometedor el cambio en un parámetro fijo de creatinina a un cambio dinámico.
- La detección temprana de LRA y SHR se asocia con disminución en la morbimortalidad, por lo que consideramos un gran acierto la eliminación del periodo de dos semanas necesario para hacer el diagnóstico.
- La utilidad de los biomarcadores en LRA y en SHR aún es incierta, sin embargo, parece ser promisoria. Se requiere mayor evidencia para que su medición pueda recomendarse rutinariamente.



# Referencias

1. Matloff RG, Arnon R. The Kidney in Pediatric Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2015;17:36. doi: 10.1007/s11894-015-0457-x. PMID: 26289614.
2. Deep A, Saxena R, Jose B. Acute kidney injury in children with chronic liver disease. *Pediatr Nephrol* 2019;34:45-59. doi:10.1007/s00467-018-3893-7.
3. Bataller R, Ginès P, Guevara M, *et al.* Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997; 17:233-47.
4. Lee J. W. (. Renal dysfunction in patients with chronic liver disease. Electrolyte & blood pressure: E & BP, 2009;7: 42-50. <https://doi.org/10.5049/EBP.2009.7.2.42>
5. Angeli P, Gines P, Wong F, *et al.* Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531-7. doi:10.1136/gutjnl-2014-308874.
6. Chertow GM, Burdick E, Honour M, *et al.* Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70.
7. Price JF, Mott AR, Dickerson HA, *et al.* Worsening renal function in children hospitalized with decompensated heart failure: evidence for a pediatric cardiorenal syndrome? *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:279-84.
8. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, *et al.* Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med* 2014;40:1481-88. doi:10.1007/s00134-014-3391-8.
9. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, *et al.* Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60:622-32. doi:10.1002/hep.26980.
10. Liu, P., de Carvalho, S. T., Fradico, P. F., Cazumbá,, *et al.* Hepatorenal syndrome in children: a review. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2021;3, 2203-15. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04762-6>
11. Debray D, Yousef N, Durand P New management options for end-stage chronic liver disease and acute liver failure: potential for pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2006; 8:1-13. <https://doi.org/10.2165/00148581200608010-00001>
12. Israelsen ME, Gluud LL, Krag A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:236-43.
13. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, *et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164-76. doi: 10.1002/hep.510230122. PMID: 8550036.
14. Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Nadim, M. K., *et al.* News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 2019;71: 811-22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>
15. Simonetto D A, Gines P, Kamath P S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management *BMJ* 2020; 370 :m2687 doi:10.1136/bmj.m2687.
16. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, *et al.* Terlipressin Study Group. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol* 2011;55:315-21. doi:10.1016/j.jhep.2010.11.020.
17. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, *et al.*, TA-HRS Investigators. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:52-9. doi:10.1053/j.gastro.2008.02.024.
18. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:809-24.
19. Ariza X, Sola E, Elia C, *et al.* Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS ONE* 2015;10:1-14.
20. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, *et al.* Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60:622-32. doi:10.1002/hep.26980.
21. Sandokji I, Greenberg JH. Novel biomarkers of acute kidney injury in children: an update on recent findings. *Current opinion in pediatrics* 2020;32:354-59. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000891>





# Fisiopatología y tratamiento del síndrome hepatorenal

Dra. Idalia Aracely Cura Esquivel.

---

La cirrosis es definida por la Organización Mundial de la Salud como un proceso difuso y complejo por el cual la arquitectura del hígado ha sido reemplazada por nódulos estructuralmente anormales debido a la fibrosis. La asociación entre la enfermedad hepática y la insuficiencia renal se conoce desde hace más de un siglo. El síndrome hepatorenal (SHR) es una complicación de la cirrosis terminal resultado de cambios hemodinámicos en pacientes con ascitis e hipertensión portal, y cuya consecuencia es una insuficiencia renal funcional. Se caracteriza por aumento del flujo sanguíneo esplácnico, estado hiperdinámico, disminución del volumen circulante y activación de los sistemas vasoconstrictores con vasoconstricción renal que conduce a una disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) (1).

## Síndrome hepatorenal-lesión renal aguda (SHR-LRA)

La historia natural de la cirrosis pasa primero por una fase asintomática con una función hepática deteriorada pero compensada y posteriormente por una fase de evolución progresiva con aparición de complicaciones (2).

La lesión renal aguda (LRA) es un acompañamiento común en pacientes con enfermedad hepática. Hay múltiples causas de LRA en pacientes con enfermedad hepática: necrosis tubular aguda, postrenal, insuficiencia renal inducida por fármacos y síndrome hepatorenal (SHR). El SHR es un tipo de lesión renal prerrenal que ocurre principalmente en pacientes con cirrosis o con falla hepática fulminante debido a una disminución importante de la perfusión renal provocado por el daño hepático. La incidencia en niños ha sido reportada en el 5%, sin embargo, este porcentaje está subestimado por la falta de criterios específicos en menores (2).

La afectación de la función renal es frecuente en algunas patologías pediátricas como las enfermedades genéticas o metabólicas que afectan el riñón y que pueden causar insuficiencia renal. La descripción de los mecanismos fisiopatológicos de la LRA y del SHR en los niños se basa en hallazgos de estudios realizados en adultos, dada la escasez de estudios



en esta edad. En la mayoría de los niños que desarrollan enfermedad hepática terminal y cirrosis, la enfermedad inicia en los primeros años. Las alteraciones de la función renal pueden establecerse en dos escenarios: enfermedad hepática que progresa acompañada del desarrollo de complicaciones y el paciente estable con enfermedad hepática crónica con reserva hepática que se ve afectado por un evento agudo como sangrado, infección o pérdida de volumen. Puede producirse afectación renal en cualquiera de los dos escenarios descritos.

El SHR es un tipo de lesión renal aguda (LRA) que ocurre en el paciente cirrótico en ausencia de hipovolemia, sin lesión estructural (histológica), y es un tipo de insuficiencia prerrenal debido a una reducción intensa de la perfusión renal. Es importante diferenciar el SHR de otras causas de LRA en el paciente con cirrosis como son las causas prerrenales, siendo las más comunes las relacionadas con hipovolemia secundaria a sangrado de tubo digestivo, sepsis y motivos intrínsecos renales como la necrosis tubular aguda o por medicamentos nefrotóxicos. Las causas postrenales como las obstructivas son menos frecuentemente identificadas en pediatría (3, 4).

### Fisiopatología

Se han descrito múltiples teorías para explicar la fisiopatología de la LRA y el SHR.

### Vasodilatación esplácnica

Con el desarrollo de la cirrosis y de la hipertensión portal, la mucosa intestinal sufre cambios locales. La obstrucción del drenaje venoso intestinal, debido a la congestión del sistema portal asociado a una disminución en la peristalsis intestinal, condiciona un sobrecrecimiento bacteriano, especialmente de organismos entéricos productores de endotoxinas. Los organismos en la circulación portal generalmente son eliminados por los hepatocitos y células Kupffer, que constituyen el sistema fagocítico-mononuclear del hígado. Debido a defectos en la función de la barrera mucosa se produce translocación bacteriana y, como consecuencia, una respuesta inflamatoria con producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-6 (IL6), y factores vasodilatadores, especialmente óxido nítrico (ON), prostaciclina, monóxido de carbono (CO), ácidos epoixicosatrienoicos, glucagón, cannabinoides endógenos y adrenomedulina. El ON es respon-

sable de la reducción de la resistencia vascular esplácnica y, por lo tanto, de la vasodilatación. El glucagón disminuye la resistencia vascular al desensibilizar el músculo liso vascular a los efectos de vasoconstrictores como las catecolamina y la angiotensina II. El monóxido de carbono (CO) produce vasodilatación al inhibir la síntesis de leucotrienos. Las prostaciclina contribuyen a la relajación de la musculatura vascular (5). En la cirrosis avanzada, la pérdida de compensación hepática debido a la vasodilatación esplácnica progresiva provoca la disminución del volumen circulatorio efectivo, reducción del flujo sanguíneo renal y LRA. Este fenómeno estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la producción de vasopresina, produciendo una vasoconstricción renal (5, 6).

### Inflamación sistémica

Un estado de inflamación sistémica ha sido observado en los pacientes con LRA-SHR independientemente de la presencia o no de infección. Se ha demostrado un incremento en la concentración plasmática de citoquinas proinflamatorias como la IL6 y 8, TNF- $\alpha$ , proteína 1 de adhesión a células vasculares en pacientes con SHR-LRA.

### Mecanismos de vasoconstricción

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ocurre en el 80% de los pacientes con cirrosis descompensada y es más intenso en enfermos con SHR. La activación de los mecanismos neurohormonales (SRAA y vasopresina) contrarrestan la hipovolemia secundaria a la vasodilatación esplácnica en un intento para reestablecer la homeostasis circulatoria. El SRAA protege inicialmente la función renal promoviendo la vasoconstricción selectiva de las arteriolas glomerulares eferentes y aumentando así la presión de filtración glomerular (6).

### Insuficiencia adrenal

La insuficiencia suprarrenal afecta aproximadamente entre el 25% y el 30% de los pacientes con cirrosis descompensada, produciendo una respuesta vascular disminuida e inestabilidad hemodinámica que potencialmente afecta la vasculatura y la perfusión renal, contribuyendo a la aparición de LRA y SHR. La presencia de insuficiencia suprarrenal se asocia con la aparición de disfunción circulatoria y peor tasa de supervivencia (7).



### Disfunción cardíaca

Los efectos de la enfermedad hepática crónica avanzada en la función cardíaca y el sistema circulatorio sistémico son reconocidos. El término miocardiopatía cirrótica se refiere a la disminución de la contractilidad cardíaca con anomalías electrofisiológicas sin enfermedad cardíaca preexistente en pacientes con cirrosis avanzada. Puede afectar hasta al 50% de los pacientes y se caracteriza por una contracción sistólica y diastólica debilitada en respuesta a la hipertrofia ventricular y la dilatación de las cámaras del corazón. La hipertensión portal sostenida, la traslocación bacteriana que desencadena respuesta inflamatoria con producción de citoquinas inflamatorias, el desarrollo de daño endotelial y la aparición de shunts portosistémicos que disminuyen la resistencia vascular sistémica a través del ON, adenosina y endocannabinoides, son factores involucrados en la patogenia (8).

### Nefropatía colémica (o de cilindros biliares)

La nefropatía colémica se cree que es causada por la formación de cilindros de ácidos biliares intratubulares que provocan obstrucción y toxicidad directa de los ácidos biliares en las células tubulares renales. Esto ha sido sugerido por la respuesta limitada al tratamiento con vasoconstrictor y albúmina que tienen los pacientes con concentraciones de bilirrubina sérica por encima de 10 mg/dL. Este proceso se asocia al desarrollo de LRA irreversible en los pacientes con enfermedad hepática crónica y colestasis intensa, aunque formas menos graves producen tubulopatía proximal similar al síndrome de Fanconi (7).

### Disfunción renal no LRA (SHR no-LRA)

Los pacientes con cirrosis también pueden presentar insuficiencia renal orgánica, como consecuencia de glomerulonefritis asociada al virus de la hepatitis B o C, y los pacientes con esteatohepatitis no-alcohólica tienen un riesgo elevado de desarrollo de insuficiencia renal crónica. En casos de glomerulonefritis, el diagnóstico se sospecha por la aparición de alteraciones en el sedimento urinario en forma de proteinuria y/o hematuria. Al igual que en el desarrollo de LRA en los pacientes con enfermedad hepática crónica las causas son múltiples e incluyen el uso excesivo de diuréticos, hemorragia gastrointestinal y cualquier otra causa de pérdida de líquido y otros factores renales

intrínsecos como necrosis tubular aguda (NTA) y nefritis intersticial aguda.

### Biomarcadores en LRA

En los últimos años, se han estudiado diversos biomarcadores urinarios de daño tubular para el diagnóstico diferencial de la LRA en la cirrosis. La lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) en orina es el biomarcador más prometedor. La detección de NGAL urinario se produce debido a defectos de absorción secundarios a lesiones tubulares, tanto proximales como distales. Aunque su utilidad para diferenciar SHR-LRA, hiperazoemia prerrenal y aguda de la enfermedad renal intrínseca ha sido reportada, su principal limitación es la superposición de los valores en diferentes tipos de IRA, además de que los niveles de NGAL aumentan con las infecciones del tracto urinario.

Otros biomarcadores urinarios en estudio, como la IL 18, la molécula 1 de daño renal, proteína de unión a ácidos grasos hepáticos, hormona de crecimiento similar a la insulina 1 y tejido inhibidor de la metaloproteinasas 2, no han demostrado utilidad en diferenciar SHR-LRA de otros tipos de lesión renal (9).

### Tratamiento

Los datos sobre el manejo del HRS en niños son escasos, en parte debido al reducido número de pacientes y en parte debido a la dificultad para diagnosticar esta condición. El reconocimiento temprano de la LRA, así como el diagnóstico y la diferenciación del SHR-LRA de otras causas de disfunción renal (SHR no LRA), es crucial para determinar la evolución y el pronóstico en los pacientes. El tratamiento general de los pacientes con SHR depende fundamentalmente de la severidad de la lesión renal y de las complicaciones asociadas. Se deben identificar y corregir los factores precipitantes para prevenir complicaciones renales posteriores.

El objetivo del tratamiento SHR-LRA es mejorar el gasto cardíaco y la presión arterial media (MAP), por lo que la administración intravenosa de albúmina junto con vasoconstrictores sistémicos ha sido el tratamiento recomendado. Son varios los vasoconstrictores sistémicos evaluados para contrarrestar la vasodilatación esplácnica: terlipresina, norepinefrina, midodrina y octreótido (5, 6, 10).



### Antibiótico profiláctico

Como la translocación bacteriana ocupa un papel en la fisiopatología de la LRA y el SHR, los antibióticos profilácticos han sido recomendados para prevenir la translocación bacteriana y suprimir la producción de citocinas proinflamatorias. La recomendación de terapia antibiótica empírica en pacientes con cirrosis y LRA ha sido incluida en algunas guías de tratamiento, principalmente en adultos. Las infecciones bacterianas, en particular la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), deben ser identificadas y tratadas (11).

### Vasoconstrictores y albúmina

El tratamiento específico de SHR-LRA comprende vasoconstrictores en combinación con infusión de albúmina y control de los factores precipitantes. La albúmina suele ser el expansor de volumen recomendado en la enfermedad hepática crónica debido a los efectos asociados de la albúmina (propiedades antiinflamatorias y antioxidantes). Los estudios también han demostrado el papel de la albúmina en la prevención de la disfunción circulatoria después de la paracentesis de gran volumen.

### Terlipresina

Es un análogo sintético de vasopresina con efecto predominante sobre el receptor de vasopresina 1A, actúa principalmente como vasoconstrictor esplácnico y activa los receptores de vasopresina 1B, que estimulan la liberación de hormona adrenocorticotrópica y cortisol, y podrían contrarrestar la insuficiencia suprarrenal relativa comúnmente observada en pacientes con cirrosis descompensada. En algunos estudios se ha demostrado mayor eficacia en la reversión de SHR-LRA en pacientes con una respuesta inflamatoria sistémica, que puede relacionarse con efectos antiinflamatorios indirectos mediados por vasopresina. La terlipresina se puede administrar en bolos intravenosos en una dosis inicial de 0,5 mg a 1 mg cada 4-6 horas, con un aumento progresivo hasta una dosis máxima de 2 mg cada 4 horas en los casos de falta de respuesta, es decir, sin reducción de la creatinina sérica basal de <25%. El tratamiento debe mantenerse hasta la respuesta completa o durante un máximo de 14 días en casos de respuesta parcial o falta de respuesta (12).

### Noradrenalina (intravenosa) y la midodrina (oral)

Son vasoconstrictores sistémicos que actúan sobre los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 presentes en las células del músculo liso vascular. La norepinefrina también es eficaz y segura en SHR-LRA, con tasas similares de reversión del síndrome hepatorenal a la terlipresina. La noradrenalina es menos costosa que la terlipresina, pero la necesidad de colocar una vía central y administrar en una unidad de cuidados intensivos hace menester evaluar la relación costo-beneficio. La administración de dosis de 0,5 mg/h a 3 mg/h ha demostrado su eficacia para aumentar la presión arterial y revertir la disfunción renal en pacientes con síndrome hepatorenal. Sin embargo, han mostrado un efecto inferior a la terlipresina en la reversión del síndrome hepatorenal. Su uso en lugares en donde la terlipresina no se encuentra disponible justifica su recomendación (13).

### Octreótido

Es un análogo de la somatostatina, actúa inhibiendo la secreción de glucagón, el cual es un vasodilatador esplácnico, además de tener un efecto vasoconstrictor mesentérico directo. El efecto de la octreotida en pacientes con cirrosis se ve atenuado por los efectos antagonistas del óxido nítrico, por lo que el octreotido tiene un beneficio limitado en el síndrome hepatorenal (10, 14).

### Hipertensión intraabdominal

A medida que la cirrosis progresa, la ascitis se vuelve difícil de tratar, más cuando el uso y efecto de los diuréticos se ven limitados. Con el incremento de la ascitis se eleva la presión intraabdominal (PIA) y afecta la perfusión renal. La presión intraabdominal PIA elevada (> 12 mm Hg) es una causa subestimada de LRA y se cree que puede desempeñar un papel en el desarrollo del SHR. Por lo tanto, se recomienda tratar la ascitis con paracentesis acompañada de infusión de albúmina.

### Shunt portosistémico transyugular (TIPS)

El TIPS es una prótesis que establece una comunicación entre la vena porta y una vena hepática, reduciendo de esta manera la presión portal, y se ha propuesto como una alternativa de tratamiento para el SHR-LRA; no obstante, la información disponible es muy limitada. Existen estudios



en series cortas de pacientes que demuestran la normalización de la creatinina sérica en aquellos casos con SHR tratados con TIPS. Sin embargo, la aplicabilidad del TIPS en este grupo de pacientes es limitada, ya que en la mayoría de ellos su utilización está contraindicada por la existencia de una insuficiencia hepática muy avanzada (15).

### Trasplante hepático

El trasplante hepático es el tratamiento de primera elección para los pacientes con SHR. Aunque es la mejor opción, casi el 40% de los pacientes pediátricos que reciben un trasplante hepático desarrolla enfermedad renal crónica después de su realización. El SHR es reversible después del trasplante hepático, por lo que en estos pacientes no está indicado el trasplante combinado hepático y renal. El trasplante hepato-renal estaría únicamente indicado en pacientes con SHR que hayan requerido más de 6-8 semanas de terapia de sustitución renal, ya que en estos

casos la reversibilidad de la insuficiencia renal es muy poco probable (16).

### Conclusiones

Los cambios circulatorios tanto sistémicos como a nivel esplácnico, la traslocación bacteriana y la inflamación resultante juegan un papel primordial en el desarrollo de la LRA y el SHR en el paciente con cirrosis. Se debe priorizar el diagnóstico temprano del SHR e iniciar el tratamiento con la terlipresina y albúmina, considerándose de primera línea. Los resultados de los estudios muestran que la combinación de terlipresina y albúmina es eficaz al revertir el SHR entre un 40% y un 50% en los pacientes. Aunque la recidiva del SHR ocurre en un 15% de los casos al retirar el tratamiento, un segundo tratamiento habitualmente es efectivo. La incidencia de efectos secundarios que obligan a suspender el tratamiento es de aproximadamente el 12% (17, 18).



# Referencias

1. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G *et al.* Diagnosis, evaluation, and management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2021 May 3. doi: 10.1002/hep.31884.
2. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, *et al.* Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1445-9.
3. Liu PMF, de Carvalho ST, Fradico PF, Cazumbá MLB *et al.* Hepatorenal syndrome in children: a review. *AC. Pediatr Nephrol* 2021;36:2203-15.
4. Deep A, Saxena R, Jose B. Acute kidney injury in children with chronic liver disease. *Pediatr Nephrol* 2019; 34:45-59.
5. Chanchaoenthana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2019;25:3684-3703.
6. Lal BB, Alam S, Sood V *et al.* Profile, risk factors and outcome of acute kidney injury in paediatric acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2018;38:1777-84.
7. Singh RR, Walia R, Sachdeva N, *et al.* Relative adrenal insufficiency in cirrhotic patients with ascites (hepatoadrenal syndrome). *Dig Liver Dis* 2018;50:1232-37.
8. Kapoor N, Mehta V, Singh B, *et al.* Prevalence of cirrhotic cardiomyopathy and its relationship with serum pro-brain natriuretic peptide, hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis, and mortality. *Indian J Gastroenterol* 2020; 39:481-486.
9. Yap DY, Seto WK, Fung J, *et al.* Serum and urinary biomarkers that predict hepatorenal syndrome in patients with advanced cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2017;49: 202-6.



10. Govindan S, Venkataraman C. Hepatorenal syndrome in children: diagnosis and management. In Shanmugam N. Dhawan A. Pediatric Liver Intensive Care. Springer Ed. 2019:49-52. 10.1007/978-981-13-1304-2-7.
11. Abdelsameea E. Long-term rifaximin therapy as a primary prevention of hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:1247-50.
12. Saxena R, Anand A, Deep A. Use of terlipressin in critically ill children with liver disease. *BMC Nephrol* 2020;21:360. doi: 10.1186/s12882-020-01914-6.
13. Saif RU, Dar HA, Sofi SM *et al.* Noradrenaline versus terlipressin in the management of type 1 hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Indian J Gastroenterol* 2018;37:424-9.
14. Adebayo D, Morabito V, Davenport A *et al.* Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy. *Kidney Int* 2015;87:509-15.
15. Strunk H, Marinova M. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Pathophysiologic Basics, Actual Indications and Results with Review of the Literature. *Rofo* 2018;190:701-711.
16. Okamura Y, Hata K, Inamoto O, *et al.* Influence of hepatorenal syndrome on outcome of living donor liver transplantation: A single-center experience in 357 patients. *Hepatol Res* 2017;47:425-34.
17. Terres AZ, Balbinot RS, Muscope ALF, *et al.* Evidence-based protocol for diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome is independently associated with lower mortality. *Gastroenterol Hepatol* 2021 Mar 18:S0210-5705(21)00086-8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.02.007.
18. Ingviya T, Wasuwanich P, Scheimann AO, *et al.* Clinical Predictors of Morbidity and Mortality in Hospitalized Pediatric Patients With Ascites. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73:86-92.



# Prevención y tratamiento sustitutivo renal en la insuficiencia hepática

José Miguel Hinojosa-Lezama

---

## Prevención y tratamiento sustitutivo renal en la insuficiencia hepática

El involucramiento renal en la enfermedad hepática crónica puede ser variado: por hipovolemia, síndrome compartimental abdominal, glomerulopatías, nefropatías crónicas, nefrotóxicos, nefritis intersticial, daño renal agudo y disfunción circulatoria con mala adaptación de la perfusión renal, a lo cual llamamos el síndrome hepatorenal (1, 2).

En la insuficiencia hepática, el daño renal agudo es consecutivo a hipovolemia (sangrados, diuréticos, paracentesis), infecciones (peritonitis, sepsis) y medicamentos nefrotóxicos (antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, etc.), por lo que es muy importante monitorizar el estado de hidratación y datos tempranos de estado de choque. Algunos pacientes manifestarán oliguria funcional o prerrenal al ocurrir alguno de estos eventos, por lo que la intervención oportuna puede prevenir el daño parenquimatoso, como fue señalado previamente (3).

Los pacientes con daño renal agudo, el síndrome hepatorenal y la enfermedad renal crónica pueden considerarse candidatos a los tratamientos de sustitución renal cuando no han tenido una respuesta adecuada al manejo médico y tienen datos de insuficiencia renal (4).

Todos los métodos de sustitución renal tienen el mismo principio: el intercambio de líquidos y solutos bidireccional entre la sangre y una solución externa. Los mecanismos de intercambio son la difusión y la convección. En la diálisis peritoneal, la membrana de intercambio es el peritoneo, mientras que en los métodos extracorpóreos, el intercambio se realiza en un cartucho (o filtro) llevando la sangre a través de un circuito externo y regresando por otra vía. En dicho cartucho, la solución circula en dirección opuesta al flujo sanguíneo (contracorriente).



Las indicaciones para otorgar el tratamiento sustitutivo renal en los casos agudos las constituyen: datos de intoxicación con encefalopatía y alteraciones de la homeostasis como sobrecarga de volumen, acidosis metabólica intratable y alteraciones electrolíticas con repercusión; siempre se deben considerar como manejo puente hacia un trasplante hepático, ya que en la enfermedad hepática avanzada estas técnicas no son efectivas para su manejo y no disminuyen la mortalidad asociada a este problema. También se ha observado que la sobrecarga de volumen se asocia a una mayor mortalidad en niños con daño renal agudo.

En los pacientes con enfermedad renal crónica, la indicación de sustitución renal de la KDIGO (*Kidney disease: improving global outcomes*) se basa en la tasa de filtrado glomerular (TFG). Si la TFG es menor o igual a 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> es necesaria la sustitución renal (5).

En la evaluación del paciente, antes del inicio del tratamiento sustitutivo renal debe asegurarse que se mantenga bien hidratado, con presión arterial aceptable y bien perfundido. Si el paciente está hipovolémico, hipóxico o en estado de choque, el tratamiento sustitutivo no está indicado antes de resolver la situación previamente identificada (6).

## Diálisis peritoneal

Existen diferentes métodos de sustitución renal. La diálisis peritoneal es la más comúnmente utilizada en niños, sobre todo en recién nacidos y lactantes. Tiene la ventaja de no requerir materiales o equipos muy sofisticados, además de que se puede entrenar fácilmente al personal de enfermería o técnico para su aplicación. Antes de indicar este tratamiento, debe evaluarse si el paciente presenta alguna condición que contraindique el procedimiento (6).

Este tratamiento requiere la colocación de un catéter en la cavidad peritoneal. Aunque la colocación puede ser percutánea, no se recomienda en pacientes con alteraciones de la coagulación, por lo que la mayoría requerirá un método quirúrgico con el fin de hacer mejor hemostasia.

Respecto al tipo de catéteres que se utilizan, para el caso de daño renal agudo se puede usar un catéter agudo (rígido), sin embargo, estos son de colocación percutánea y se pueden utilizar durante pocos días, ya que no son biocompatibles. En los casos en los que se piensa que se requerirá la sustitución renal durante varias semanas, así como en los de enfermedad renal crónica, se recomiendan los catéteres de silicona tipo Tenckhoff, los cuales una vez

implantados pueden permanecer largo tiempo en el peritoneo. Estos últimos precisarán la colocación quirúrgica para que tengan mejor funcionalidad. Existen catéteres disponibles de varias marcas comerciales, en diversos tamaños (neonatal, pediátrico, adulto) y características (en espiral, cuello de cisne, un tope de fieltro, etc.), según el requerimiento de los pacientes.

La diálisis peritoneal se puede administrar de forma manual o automatizada. En el ambiente hospitalario, como correspondería a un paciente con insuficiencia hepática, mi opinión es que es mejor usar la automatizada, en caso de estar disponible, por no distraer al personal que atiende al paciente, así como para prevenir infecciones y otras complicaciones. Sin embargo, en nuestro medio, la mayoría de los servicios no ofrece este método, solo de forma ambulatoria.

Existen varias compañías farmacéuticas que proporcionan las soluciones y aditamentos para este tratamiento. Las soluciones están disponibles con varias concentraciones de glucosa (1.5%, 2.5% y 4.25%). La glucosa es la que generará la presión osmótica para el mecanismo de convección atrayendo hacia la cavidad peritoneal mayor volumen y con este más solutos. Esto se emplea para incrementar la extracción de volumen; a mayor concentración de glucosa es mayor la extracción o ultrafiltración. Las soluciones no contienen potasio ni fosfato y como amortiguador se utiliza lactato.

La mecánica de la diálisis consiste en tres pasos: el ingreso de la solución al peritoneo, que debe tardar alrededor de 10 minutos; el reposo en la cavidad para permitir el intercambio, durando de 30 a 45 minutos, y finalmente el drenaje, que requerirá no más de 20 minutos. Se debe tener cuidado con que la solución esté a temperatura corporal, ya que si está fría ocasiona hipotermia y vasoconstricción que dificultarán el intercambio, y muy caliente provoca dolor y peritonitis. Siempre hay que vigilar que no haya fuga del líquido alrededor del catéter o por la herida quirúrgica, porque puede hacer ineficaz el proceso y permitir la entrada de agentes infecciosos a la cavidad peritoneal.

La prescripción se hace de acuerdo con las características del paciente. Habitualmente, el volumen de la solución a instilar en el peritoneo es de 20 a 30 ml por kilogramo (1000-1100 ml/m<sup>2</sup> de superficie corporal); la elección de la concentración de glucosa en la solución es de acuerdo con la sobrecarga hídrica que presente. A mayor retención de líquidos, mayor la concentración de glucosa para fomentar la ultrafiltración. Cuando se observan coágulos o



fibrina al drenarse la solución, puede emplearse heparina a razón de 0.5 UI por mililitro de solución cuando el paciente no tiene problemas de coagulación.

En la diálisis aguda, los recambios se harán de forma continua hasta conseguir la corrección de las alteraciones observadas en el paciente. Es importante vigilar los signos vitales y el estado de hidratación del paciente, especialmente si se utilizan las soluciones con mayor concentración de glucosa, ya que puede provocar deshidratación e hipovolemia.

Las complicaciones de la diálisis peritoneal pueden ser metabólicas o infecciosas. En el caso de las metabólicas, las más frecuentes son deshidratación, hipocaliemia, hiperglicemia y estado hipercatabólico, entre otras. La infección del peritoneo puede ocurrir espontáneamente en pacientes con inmunodepresión, así como por contaminación de la solución de diálisis o infección en el sitio de salida del catéter.

Cuando la diálisis se hace de forma manual, en los pacientes más grandes se utilizan las bolsas gemelas, con sistema de desconexión, mientras que en los pacientes pequeños se puede conseguir un set de diálisis peritoneal, que contiene las líneas para conectar las bolsas de la solución, dos buretas para medir tanto el volumen de ingreso como el drenaje y un serpentín para calentar la solución que ingresará a la cavidad peritoneal. Este equipo tiene una llave de tres vías para dirigir el dializado hacia el drenaje o la solución hacia el paciente. Al ser un sistema cerrado, disminuye el riesgo de contaminación y además permite medir con precisión el volumen de ingreso como el egreso del dializado.

Dentro del control metabólico de los pacientes, además de la medición de los volúmenes de ingreso y egreso de la diálisis, se debe en lo posible tener control del peso del paciente, así como otros ingresos y egresos, con el fin de mantener un balance neutro o ligeramente negativo. Los estudios de laboratorio se tomarán con la periodicidad que requiera cada paciente; es importante considerar que así como se extraen sustancias tóxicas, también puede haber salida de algunos nutrientes que se tendrán que suplementar al paciente por vía enteral o parenteral.

El intercambio a través de diálisis peritoneal es más lento que en hemodiálisis, pero se puede mantener de forma continua por largo tiempo, a diferencia de los tratamientos extracorpóreos. En el artículo de Kreuzer (4, 2015) y colaboradores se comparan los resultados del manejo con diálisis peritoneal y hemofiltración.

## Hemodiálisis

La hemodiálisis es otra forma de sustitución renal, la cual puede ser utilizada en forma aguda o crónica. En este tratamiento se utiliza un circuito extracorpóreo, donde la sangre del paciente pasa por una membrana semipermeable sintética colocada en un cartucho o filtro que permite el intercambio de moléculas hasta de 40K Daltons. Este filtro está compuesto por una cantidad de tubos capilares de esta membrana por donde circula la sangre en una dirección y alrededor de estos tubos circula una solución dializadora en dirección contraria. La superficie de la membrana de estos cartuchos es variable, de acuerdo con el tamaño y necesidad del paciente. El intercambio, al igual que en la diálisis peritoneal, es bidireccional y comprende los mecanismos pasivos de difusión (intercambio de mayor a menor concentración) y de convección. Aquí, esta última está determinada por la presión que se ejerce a la línea de circulación de la sangre a la salida del cartucho, lo cual incrementa la presión sanguínea en el filtro y de esa manera se consigue la ultrafiltración, es decir, la salida de volumen hacia el espacio de la solución dializadora.

Actualmente, gracias a la tecnología de las máquinas de hemodiálisis, se pueden ajustar los parámetros de acuerdo con las condiciones y necesidades del paciente. Además del filtro, el circuito está conformado por los tubos que conducen la sangre hacia el cartucho y al paciente. También debe considerarse el acceso vascular, que puede ser con un catéter de doble luz agudo o crónico, o bien con una fístula arteriovenosa que debe ser construida por un cirujano vascular previamente.

En este procedimiento se requiere un flujo sanguíneo elevado, además de anticoagulación para evitar las pérdidas sanguíneas. Se tiene que considerar el purgado de las líneas y del filtro, y no debe sobrepasar el 8% del volumen circulante del paciente.

Cada procedimiento dura de tres a cuatro horas y durante ese tiempo se consigue la depuración de sustancias tóxicas, especialmente moléculas pequeñas, así como la regulación de electrolitos y ácido base. El amortiguador que se utiliza es bicarbonato para evitar hipotensión por depresión miocárdica observada con acetato.

Las complicaciones más frecuentes de este procedimiento son la pérdida sanguínea principalmente por coagulación de la sangre del circuito, hipovolemia por ultrafiltración excesiva y el desequilibrio osmolar. Hay complicaciones asociadas al catéter como fiebre, sepsis,



obstrucción de alguna de las luces y salida accidental del mismo.

Los niños más pequeños no toleran bien este procedimiento y necesitan mayor vigilancia durante el mismo. En cambio, los niños de edad escolar y adolescentes generalmente lo toleran bien (7).

### Tratamientos lentos continuos

En la mayoría de las terapias intensivas pediátricas de Estados Unidos se utiliza este método de sustitución renal. Es semejante a la hemodiálisis y está diseñado para pacientes hipotensos, edematosos e inestables. Es semejante a la hemodiálisis, pero se usan flujos sanguíneos menores y un filtro muy permeable, por lo que hace que sea conveniente para la extracción de volumen (ultrafiltración). También se puede utilizar una solución para hacer intercambio, aunque este ocurre más lentamente que en la hemodiálisis convencional. También requiere la colocación de un acceso vascular, generalmente un catéter de doble vía, y es por tanto un tratamiento extracorpóreo. Existen en el mercado diferentes máquinas para hacer este tratamiento y en nuestro país está limitado el acceso por el alto costo de los insumos, además de que se requiere personal especializado para este tratamiento y supervisión continua. Otra limitante es el peso de los pacientes, ya que no se recomienda para niños de menos de 8 kg. Un modelo nuevo de estas máquinas, la CARPEDIEM (*Cardio Renal Pediatric Emergency Dialysis Machine*), diseñada para el manejo de recién nacidos desde 2.5 kg de peso, puede proporcionar sustitución renal lenta continua a pacientes pequeños, sin embargo, aún no ha sido aprobada por COFEPRIS (7, 8, 9).

Este tratamiento está considerado para proporcionarse alrededor de una semana mientras se restablece la función renal y tiene la propiedad de ser mejor tolerado que la hemodiálisis convencional. Es útil en el daño renal agudo, así como en pacientes con errores innatos del metabolismo, cardiópatas y en el manejo del daño renal agudo asociado a la insuficiencia hepática, ya que puede utilizarse en conjunto con ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxigenation*), así como con tratamiento de destoxificación como MARS (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) y hemoperfusión o hemoadsorción.

Al igual que la hemodiálisis requiere anticoagulación, con riesgo de sangrados o coagulación del sistema, lo cual lleva a pérdida sanguínea. Además, se describen hipoter-

mia, hemólisis, deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico, entre los más frecuentes.

En algunas publicaciones se señala el tamaño y características de los catéteres para hemodiálisis o hemofiltración con relación a la edad y peso del paciente pediátrico.

### Tratamientos de desintoxicación

Estos tratamientos están diseñados para la extracción de moléculas tóxicas de la sangre. Algunos son muy costosos, ya que requieren equipo y personal especializado. El principio es, en general, pasar la sangre del paciente por un cartucho con un adsorbente que recogerá diversas moléculas como amonio, urea, ácidos biliares, bilirrubinas, etc., además de mediadores de la inflamación como citoquinas, PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*) y DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*), neurotoxinas, entre otras.

Existen equipos especializados para este manejo como el MARS y el Prometheus, pero son muy costosos y están disponibles solo en algunos centros hospitalarios de nuestro país (10).

Estos tratamientos se pueden usar en conjunto con la sustitución renal, sin embargo, no se ha documentado un cambio en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia hepática y se recomiendan como manejo puente al trasplante hepático. Recientemente se ha descrito un tratamiento de hemoadsorción más sencillo, que consiste en un cartucho que se conecta al circuito de la hemodiálisis o de la hemofiltración (*Cytosorb*); parece prometedor, pero la información en niños es limitada, ya que hay solo algunas publicaciones de reportes de casos (11, 12). Este elemento es más económico que el MARS o Prometheus.

### Trasplante hepático

El trasplante hepático se considera el tratamiento de elección para los pacientes con insuficiencia hepática, cuando no haya recuperación espontánea.

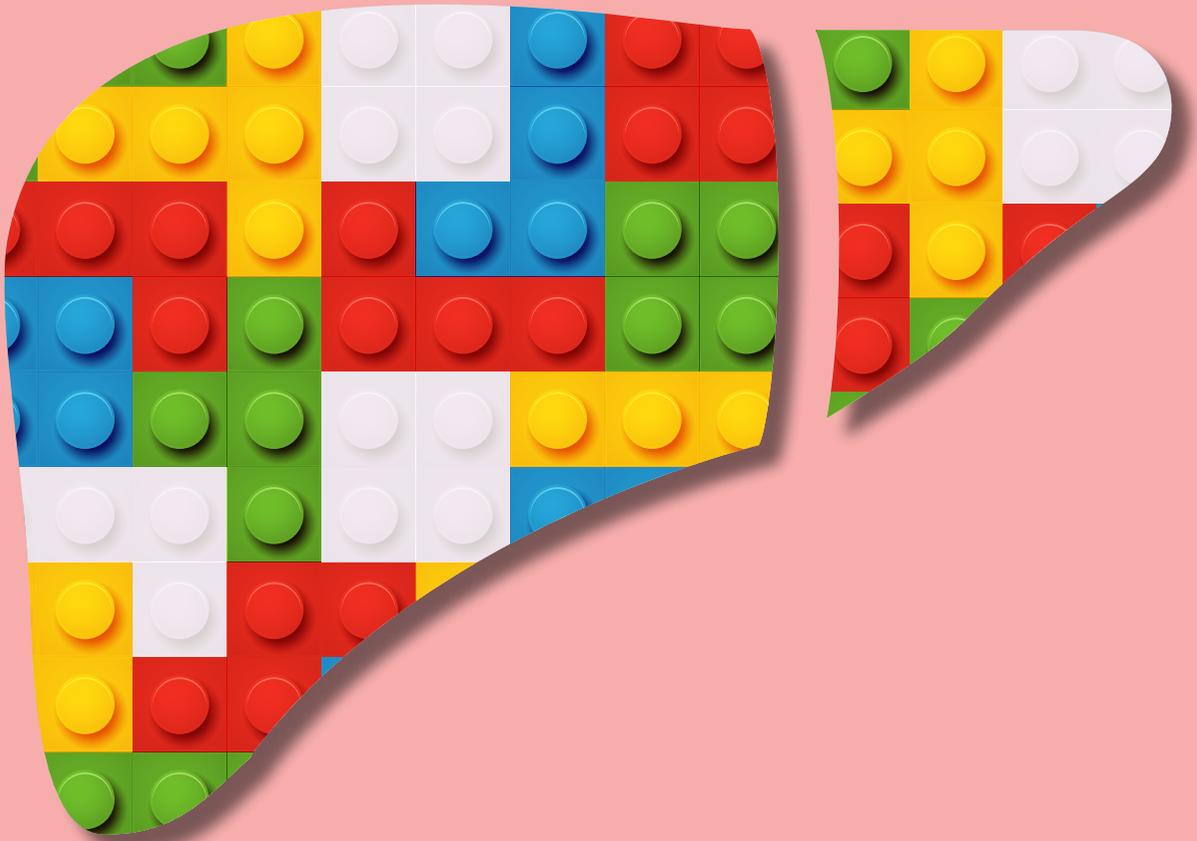
Se puede considerar también el trasplante renal consecutivo en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica o que no se recuperaron del episodio de daño renal agudo; no obstante, a diferencia de los adultos, la mayoría de los pacientes pediátricos presenta recuperación de la insuficiencia renal cuando no tienen daño parenquimatoso previo como enfermedad fibroquística, glomerulopatías y otras.



# Referencias

1. Hoeve K.V., Mekahli D., Morava E., Levtchenko E. Liver involvement in kidney disease and vice versa. *Pediatr nephrol* 2018, 33: 957-971.
2. Deep A., Saxena R. Jose B. Acute kidney injury in children with chronic liver disease. *Pediatr nephrol* 2019, 34: 45-59.
3. Simonetto D.A., Gines P., Kamath P.S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ* 2020, 370:m2687.
4. Kreuzer M., Gähler D., Rakenius A.C., y cols. Dialysis-dependent acute renal injury in children with end-stage liver disease: prevalence, dialysis modalities and outcome. *Pediatr nephrol* 2015, 30: 2199-2206.
5. Levey A.S., Eckardt K.W., Dorman N.M. y cols. Nomenclature for kidney function and disease: report of a kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney International* 2020, 97: 1117-1129.
6. Konstantinos M., Spanou L. Acute kidney injury: definition, pathophysiology and clinical phenotypes. *Clin biochem Rev* 2016, 37: 85-98.
7. Liu P.M.F., de-Carvalho S.T., Fradico P.F., y cols. Hepatorenal syndrome in children: a review. *Pediatr nephrol* 2020 (published on-line).
8. Zoica B.S., Deep A. Extracorporeal renal and liver support in pediatric acute liver failure. *Pediatr nephrol* 2020 (published on-line).
9. Ronco C., Garzotto F., Brendolan A. y cols. Continuous renal replacement therapy in neonates and small infants: development and first-in-human use of miniaturized machine (CARPEDIEM). *Lancet* 2014, 383: 1817-1823.
10. Soo E., Sanders A., Heckert K y cols. Comparison of two different modes of molecular adsorbent recycling systems for liver dialysis. *Pediatr nephrol* 2016, 31: 2171-2174.
11. Cirstoveanu C. G., Barascu I., Stanku S. M.K. Hemadsorption with adult cytosorb in a low weight pediatric case. *Case reports in critical care* 2017, ID: 6987167.
12. Dhokia V.D., Madhavan D., Austin A., Morris C. G. Novel use of cytosorb™, haemadsorption to provide biochemical control in liver impairment. *J Intensive Care Society* 2019, 20: 174-181.







MÓDULO VI

# Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar



# Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar: clasificación y diagnóstico diferencial

Guillermina Gómez Navarro, Elizabeth Hernández Chávez,  
Juan Rafael Zárate Guerrero

---

## Definición

El síndrome hepatopulmonar (SHP) es un desorden pulmonar vascular caracterizado por la tríada clínica de: dilatación vascular intrapulmonar, hipoxemia (presión arterial de oxígeno  $<80\text{mmHg}$  y diferencia alvéolo-arterial  $>15\text{mmHg}$ ) en el contexto de una enfermedad hepática avanzada o hipertensión portal (1–5). Esto último se traduce en que un paciente con función hepática normal, pero con hipertensión portal por fibrosis portal no cirrótica o por obstrucción extrahepática de la vena porta, también puede desarrollar este síndrome; sin embargo, suele ser más frecuente y severo en pacientes con cirrosis (1).

Existe además un fenómeno clínico denominado SHP subclínico, en el cual existe la presencia de vasodilatación pulmonar, pero no es suficiente para causar anomalías detectables en la oxigenación (1).

En contraste, la hipertensión portopulmonar (HPP) se caracteriza por una remodelación progresiva de la pared de las arterias pulmonares pequeñas con vasoconstricción y/o obstrucción vascular debido al engrosamiento de la pared arterial, la cual lleva a hipertensión arterial pulmonar y falla cardíaca derecha. Esta hipertensión arterial pulmonar debe estar asociada con hipertensión portal con o sin asociación a hepatopatía crónica avanzada, que se confirma con mediciones hemodinámicas en las que se muestra una elevación de la presión arterial pulmonar media (mPAP  $>25\text{mmHg}$ ), incremento de la resistencia vascular pulmonar ( $>3$  unidades Wood) y una presión de cuña de la arteria pulmonar  $<15\text{mmHg}$  (3, 6).



Las diferencias principales entre ambas condiciones es que en el SHP existen dilataciones vasculares intrapulmonares, mientras que en la HPP existe vasoconstricción. Además, en el SHP, la presión arterial pulmonar media y la resistencia vascular pulmonar se encuentran normales, a diferencia de la elevación de ambas como criterio diagnóstico de la HPP.

## Epidemiología

La prevalencia reportada del SHP depende del grupo de riesgo estudiado y es mayor en niños con cirrosis. Existe mucha variabilidad en los estudios que reportan prevalencia en cuanto a criterios de inclusión, definición del SHP y métodos de evaluación (3).

En general se reporta prevalencia de SHP del 10% al 20% para niños con enfermedad hepática crónica con algunos reportes de prevalencia de hasta el 40%, mientras que para niños con trombosis de la vena porta, la prevalencia va desde el 0.5% hasta el 13% (1, 2, 4, 5, 7, 8).

En el caso del SHP subclínico se reporta en un estudio prevalencia del 17%. (8)

La HPP es una condición rara, con una incidencia y prevalencia real desconocidas. Se estima que la prevalencia de hipertensión pulmonar es <1% tanto en los niños con hepatopatía crónica avanzada como en los niños con hipertensión portal (9).

## Etiopatogenia

La fisiopatología del SHP no está muy clara, pero se postula que puede ser provocado por un exceso de vasodilatadores endógenos como el óxido nítrico. Se ha demostrado que los colangiocitos incrementan la producción de endotelina-1 (ET-1) en modelos animales experimentales, lo cual se ve reflejado en el incremento de los receptores de endotelina B (ET-B) en la vasculatura pulmonar que se une a la ET-1. Este complejo induce la producción de óxido nítrico por la vía de la sintasa de óxido nítrico endotelial. La evidencia que apoya este suceso en humanos es la concentración más alta de óxido nítrico exhalado en pacientes con SHP y su normalización después del trasplante hepático (7). Otros modelos animales muestran que la dilatación vascular pulmonar puede ser resultado de la acción de varios mediadores inflamatorios endógenos vasoactivos además de la ET-1, como son: factor de necrosis tumoral alfa, monóxido de carbono derivado de hemo-oxigenasa, interleucinas 1, 6 y 8 (5, 10).

Un mecanismo adicional que podría influir en la vasodilatación pulmonar es la alteración en la perfusión del intestino provocada por la hipertensión portal, la cual incrementa la translocación enteral de bacterias gram negativas y endotoxinas, lo que estimula la liberación de los mediadores vasoactivos previamente mencionados (5).

Además de la vasodilatación, la angiogénesis pulmonar se ha reconocido como una contribuyente importante de alteraciones vasculares pulmonares en el SHP (1, 5, 7).

Por otro lado, no se ha estudiado adecuadamente la patogenia del SHP en pacientes con obstrucción portal extrahepática. Se ha encontrado incremento de la endotelina-B (ET-B) pulmonar sugiriendo que el estrés provocado por la circulación hiperdinámica incrementa la expresión de receptores de ET-B en la vasculatura pulmonar (11, 12). Tanto en cirrosis como en la obstrucción venosa portal extrahepática, la hipertensión portal es el denominador común causante de SHP (1).

Poco se sabe sobre la patogénesis de la HPP en vista de su prevalencia tan baja y la ausencia de un modelo animal en el que se pueda reproducir la condición humana. Sin embargo, varios de los mecanismos previamente mencionados que contribuyen a la fisiopatogenia del SHP también se han encontrado relacionados a la HPP. Uno de ellos es la elevación de mediadores de inflamación como el tromboxano A2, interleucinas 1 y 6, glucagón y ET-1. Hay evidencia que apoya que la ET-1 también tiene un papel en la patogénesis de la HPP, ya que se ha demostrado que los niveles están elevados en pacientes con cirrosis e HPP en comparación con pacientes cirróticos sin HPP (6).

Además del incremento de niveles de ET-1, se ha documentado que la expresión de la sintasa de prostaciclina endotelial, que sintetiza al vasodilatador prostaciclina (prostaglandina I2), se encuentra disminuida en las arterias pulmonares de pequeño y mediano calibre de pacientes con hipertensión pulmonar, incluidos los pacientes con HPP (6).

También las teorías previamente mencionadas de translocación enteral y de estrés provocado por circulación hiperdinámica podrían estar involucradas en la HPP.

## Clasificación

Existen dos clasificaciones de SHP, por el tipo de vasodilatación pulmonar y por gravedad, esta última de acuerdo con criterios de la Sociedad Respiratoria Europea.



### Con base en la vasodilatación

- **Tipo I (difuso):** Pacientes con dilatación precapilar que responden satisfactoriamente a la administración de oxígeno al 100% logrando una PaO<sub>2</sub> > 200mmHg.
- **Tipo II (fistulas focales):** Pacientes con vasodilataciones localizadas, similares a la malformación arteriovenosa, que tienen una mala respuesta a la administración de oxígeno al 100%; son los que presentan verdaderos cortocircuitos incapaces de lograr una PaO<sub>2</sub> > 200mmHg. Es menos común que el tipo I (2, 5, 13).

### Con base en nivel de gravedad

- Utilizando el valor de PaO<sub>2</sub> en aire ambiente, se clasifica en leve ( $\geq 80$  mm Hg), moderada (60–79 mm Hg), grave (50–59 mm Hg) y muy grave (<50 mm Hg) (2, 3, 13-15).

### Con base en nivel de gravedad

- La HPP también se clasifica con base en gravedad, según los criterios de la Sociedad de Trasplante de Hígado Internacional, en: leve (mPAP 25 – 35 mm Hg), moderada (35 – 45 mmHg) y grave (>45 mm Hg) (3).

### Cuadro clínico

En el SHP, los pacientes pueden cursar asintomáticos en las etapas tempranas. La disnea se ha descrito como el síntoma cardinal para la sospecha de dicho síndrome. Su inicio es generalmente insidioso y con exacerbación ante el ejercicio (2, 3). La presencia de platipnea, o disnea al encontrarse de pie, sugiere el diagnóstico, aunque no se considera un signo patognomónico (2, 7). La ortodeoxia o hipoxemia exacerbada al pasar del decúbito supino a bipedestación, se define por una caída del PaO<sub>2</sub> > 5% o 4mmHg y se reporta hasta en un cuarto de los pacientes con este síndrome (5). Otros signos y síntomas incluyen: fatiga, acropaquias, cianosis y telangiectasias difusas que se pueden observar en casos avanzados (3).

La HPP también cursa asintomática en sus etapas iniciales e igualmente la disnea es el síntoma más común de presentación, aunque en esta condición no se asocia

con la bipedestación. En etapas más avanzadas se puede agregar: ortopnea, fatiga, dolor precordial, hemoptisis y síncope, además de progresión de disnea hasta presentarse en reposo (6).

### Diagnóstico

El diagnóstico de SHP en un niño con enfermedad hepática se establece con la demostración de hipoxemia o elevación del gradiente de oxigenación alveolar-arterial en una gasometría arterial y la presencia de *shunting* intrapulmonar, utilizando ecocardiografía con contraste o un gammagrama perfusorio con microagregados de albúmina marcados con Tecnecio 99 (7).

Los valores recomendados para el diagnóstico de SHP son PaO<sub>2</sub> <80mmHg o PAaO<sub>2</sub> > 15mmHg, donde PaO<sub>2</sub> es la presión arterial parcial de oxígeno y PAaO<sub>2</sub> es el gradiente de oxígeno alveolar-arterial (7, 16). Ya que el uso de la gasometría arterial es problemático por su naturaleza invasiva, se ha intentado suplirla con oximetría de pulso, la cual es bien aceptada en niños con reportes de que saturaciones  $\leq 97\%$  reflejan hipoxemia probada por gasometría arterial (PaO<sub>2</sub> <70mmHg) en adultos con cirrosis, con una sensibilidad hasta del 100% y especificidad del 65% (7, 8, 17). Un valor < 94% detectó a todos los pacientes con PaO<sub>2</sub> < 60mmHg con un incremento en la especificidad del 93% (17). Sin embargo, de acuerdo con la clasificación de gravedad de SHP, la oximetría de pulso fallaría en identificar a todos los pacientes con SHP leve y algunos con SHP moderado, por lo que no se recomienda la oximetría de pulso como prueba de tamizaje diagnóstico en este síndrome (8, 13).

El análisis gasométrico de sangre capilar hiperémica ha mostrado buena correlación con el PO<sub>2</sub> arterial. Se realiza tomando la muestra del lóbulo de la oreja tras la aplicación de un anestésico local en niños. Aunque la sensibilidad es aceptable en un 94%, la especificidad es de sólo el 53%; lo cual resulta en PAaO<sub>2</sub> falsamente elevado. Además, la especificidad es aún más baja, de sólo el 25%, en niños menores de 2 años de edad (3, 7, 18).

La ecocardiografía con contraste es el estándar de oro en el diagnóstico de *shunts* intrapulmonares. Resulta positiva si, tras la inyección de 10ml de suero salino agitado en una vena periférica, aparecen microburbujas en la aurícula derecha y al cabo de 3 a 6 ciclos cardiacos, estas se ven en aurícula izquierda; esto tomando en cuenta que el diámetro normal de los capilares pulmonares es <8  $\mu$ m y la solución salina agitada crea microburbujas >10  $\mu$ m en



diámetro que, de forma normal, no atraviesan los capilares pulmonares (1-3, 5, 7, 14). La sensibilidad de la ecocardiografía con contraste es de 67%-80%, la cual puede mejorar cuando el paciente se encuentra sentado o en bipedestación y tiene una especificidad de 93%-100% (1, 2). Si se realiza la ecocardiografía con contraste de forma transesofágica se incrementa la calidad de imagen del corazón, por lo que es más sensible que el ecocardiograma transtorácico para la identificación de vasodilatación intrapulmonar (5).

El gammagrama de perfusión pulmonar utilizando microagregados de albúmina marcados con tecnecio-99m permite la cuantificación del porcentaje de dilataciones intrapulmonares basado en una mayor captación extrapulmonar de los microagregados. Se considera patológico cuando los valores son  $\geq 6$ , con una alta especificidad. Sin embargo, ya que también reporta resultados positivos en la presencia de *shunts* intracardiacos, su sensibilidad es baja (2, 5).

En la HPP, el ecocardiograma doppler transtorácico es el método de tamizaje de elección para detección de hipertensión arterial pulmonar. Las guías recomiendan que, ante una presión sistólica  $> 50$ mmHg del ventrículo derecho, la presencia de hipertrofia ventricular derecha o disfunción ventricular, se realice cateterismo para evaluación hemodinámica. El diagnóstico de HPP se confirma solo con base en parámetros hemodinámicos obtenidos durante cateterismo, el cual permite la medición precisa y de forma directa de las presiones arteriales pulmonares de acuerdo a los criterios diagnósticos de: mPAP  $> 25$ mmHg,

resistencia vascular pulmonar  $> 3$  unidades Wood y una presión de cuña de la arteria pulmonar  $< 15$ mmHg (3, 6).

## Conclusiones

- El síndrome hepatopulmonar se caracteriza por tríada clínica de: dilatación vascular intrapulmonar e hipoxemia en un paciente con enfermedad hepática avanzada o hipertensión portal.
- La hipertensión portopulmonar también se presenta en pacientes con enfermedad hepática avanzada o hipertensión portal, pero se caracteriza por vasoconstricción y obstrucción vascular pulmonar, lo que provoca hipertensión arterial pulmonar y falla cardíaca derecha.
- En ambas condiciones, los pacientes pueden cursar asintomáticos en etapas iniciales, siendo la disnea el síntoma cardinal, pero en el síndrome hepatopulmonar puede haber platipnea, la cual no se presenta en la hipertensión portopulmonar.
- El diagnóstico de síndrome hepatopulmonar se lleva a cabo con la demostración de hipoxemia por gasometría arterial y de *shunts* intrapulmonares por ecocardiografía con contraste.
- El tamizaje de hipertensión portopulmonar se realiza con ecocardiografía doppler transtorácica y el diagnóstico se confirma con mediciones hemodinámicas de presión arterial pulmonar obtenidas por cateterismo.



# Referencias

1. Borkar V V., Poddar U, Kapoor A, *et al.* Hepatopulmonary Syndrome in children: A comparative study of non-cirrhotic vs. cirrhotic portal hypertension. *Liver Int* 2015;35:1665-72.
2. Sáenz-Gómez J, Karam-Bechara J, Jamaica-Balderas L. Síndrome hepatopulmonar como causa de hipoxemia en niños con enfermedad hepática. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet] 2015;72:124-8.
3. Lee WS, Wong SY, Ivy DD, *et al.* Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension in Children: Recent Advances in Diagnosis and Management. *J Pediatr* 2018;196:14-21.e1.
4. Ceza MR, Garcia E, Anselmi CE, *et al.* Prevalence and characteristics of hepatopulmonary syndrome in children with cirrhosis in southern Brazil. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31:10-5.
5. Tungor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:2586-94.
6. Liberal R, Grant CR, Baptista R, *et al.* "Porto-pulmonary hypertension: A comprehensive review." *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39:157-67.
7. Warner S, McKiernan PJ, Hartley J, *et al.* Hepatopulmonary Syndrome in Children: A 20-Year Review of Presenting Symptoms, Clinical Progression, and Transplant Outcome. *Liver Transplant.* 2018;24:1271-9.
8. Noli K, Solomon M, Golding F, *et al.* Prevalence of hepatopulmonary syndrome in children. *Pediatrics* 2008;121:3. e522-27.
9. Ecochard-Dugelay E, Lambert V, Schleich JM, *et al.* Portopulmonary hypertension in liver disease presenting in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:346-54.
10. Neugebauer H, Hartmann P, Krenn S *et al.* Bacterial translocation increases phagocytic activity of polymorphonuclear leucocytes in portal hypertension: priming independent of liver cirrhosis. *Liver Int* 2008;28:1149-57.
11. Tang L, Luo B, Patel RP *et al.* Modulation of pulmonary endothelial endothelin B receptor expression and signaling: implications for experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:467-72.
12. Schroeder RA, Ewin Ca, Sitzmann JV, *et al.* Pulmonary expression of iNOS and HO-1 protein is upregulated in a rat model of prehepatic portal hypertension. *Dig Dis Sci.* 2000;45:2405-10.
13. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, *et al.* Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24:861-80.
14. Rovira-Amigo S, Martín de Vicente C, Bueno-Aribayos J, *et al.* Síndrome hepatopulmonar en niños: evaluación y tratamiento. *An Pediatr* 2009;71:244-49.
15. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, F *et al.* International Liver Transplant Society Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2016;7:1440-52.
16. Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis.* 2014;18:407-20.
17. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, *et al.* Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:749-54.
18. Hoerning A, Raub S, Neudorf U, *et al.* Pulse oximetry is insufficient for timely diagnosis of hepatopulmonary syndrome in children with liver cirrhosis. *J Pediatr* 2014;164:546-52.





# Tratamiento del síndrome hepatopulmonar

Elizabeth Hernández Chávez, Guillermina Gómez Navarro,  
Juan Rafael Zarate Guerrero

---

## Definición

El síndrome hepatopulmonar (SHP) es una complicación que puede ser resultado de cirrosis hepática o secundario a hipertensión portal. Se caracteriza por la dilatación vascular intrapulmonar e hipoxemia (1, 2).

## Clasificación

La angiografía distingue dos patrones: 1 o difuso y 2 o focal en el que se aprecian comunicaciones arteriovenosas focales (3).

Los valores de corte recomendados según la *European Respiratory Society Task Force*, con base en  $\text{PaO}_2 < 80$  mmHg o gradiente de oxigenación alveolar-arterial ( $\text{pAaO}_2$ )  $> 15$  mmHg, son de la siguiente manera: leve  $> 80$  mmHg, moderado  $> 60$  y  $< 80$  mmHg, grave  $\geq 50$  y  $< 60$  mmHg, y muy grave  $< 50$  mmHg (4).

## Fisiopatología

El mecanismo por el cual se desarrolla el SHP aún no está completamente descrito. La característica principal es la alteración en la ventilación perfusión, caracterizada por dilataciones vasculares pulmonares localizadas o difusas, y menos común por comunicaciones arteriovenosas pulmonares y pleurales, lo cual resulta en hipoxemia. Esta patogénesis es multifactorial, en donde se ha descrito incremento en la translocación bacteriana a nivel intestinal y liberación de endotoxinas, donde se incluye endotelina (ET-1), factor de necrosis tumoral, que llevan a la liberación de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico (2, 3, 5).



## Tratamiento

La historia natural del SHP no es clara; la mayoría de los pacientes pueden permanecer con un intercambio gaseoso normal por un periodo de tiempo, siendo incierto el momento de su desarrollo. Una vez iniciado, el proceso es progresivo hacia el deterioro, tiene una alta mortalidad y baja calidad de vida, al ser comparado con otras enfermedades hepáticas crónicas, por lo que un diagnóstico y tratamiento oportuno es vital (6, 7, 8).

Actualmente no hay una terapia médica efectiva, ya que no hay ensayos clínicos controlados tanto en adultos como en niños, posiblemente por el número reducido de pacientes (8, 9).

Las medidas generales incluyen alivio de los síntomas, mejora de la calidad de vida, capacidad de realizar ejercicio y facilitar el trasplante hepático en los casos en los que se encuentra indicado.

En los pacientes que exista una hipoxemia crónica con  $PaO_2 < 60$  mmHg está indicada la suplementación con oxígeno para mantener una saturación de oxígeno  $> 88\%$ ; de lo contrario se incrementa la mortalidad (5).

Se encuentran descritos varios artículos de series de casos o anecdóticos en adultos con el uso de varios medicamentos y terapias como óxido nítrico, dieta baja en L arginina, azul de metileno, que es un inhibidor de la guanilato ciclasa, aspirina, somatostatina, amitriptilina, n-acetilcisteína, indometacina, ácido gálico, que se asocia a una mejor  $PaO_2$ , sin embargo, se han reportado casos con hepatotoxicidad, micofenolato de mofetil, pentoxifilina y antibióticos para disminuir la translocación bacteriana intestinal, sin ser concluyentes. La pentoxifilina se ha descrito en niños y adultos en estudios pilotos, con resultados contradictorios en el requerimiento de oxigenación y efectos gastrointestinales frecuentes, por lo que no se recomienda su uso (6, 7).

En niños se ha notificado que aunque tanto el monóxido de carbono como el óxido nítrico se han implicado en la patogénesis del síndrome hepatopulmonar, los ensayos clínicos dirigidos a estas vías, incluyendo antagonistas del receptor ET-1 o inhibidores de la angiogénesis, han sido desalentadores ya que no han demostrado beneficio clínico (5, 9).

De forma similar, intervenciones invasivas como la creación de un *shunt* portosistémico intrahepático transyugular (TIPS) con el fin de disminuir la presión venosa portal, así como embolización con coils, se han utilizado de manera anecdótica, pero los efectos son variables; ade-

más existe la preocupación de que los TIPS puedan mejorar la vasodilatación exacerbando la circulación hipercinética y, por lo tanto, no se recomienda (5, 6).

El trasplante hepático es el único tratamiento que permite la reversión del SHP con tasas de éxito que oscilan entre el 70%-85% (5, 10, 11, 12). La evolución natural del SHP sin trasplante hepático en adultos es del 23%, por lo que está listado como una excepción del puntaje PELD/MELD para priorizar dichos pacientes para trasplante, ya que no se ha demostrado una asociación entre SHP y el grado de severidad de disfunción hepática (1, 3, 5, 9, 10, 13, 15).

Algunas posibles complicaciones asociadas a SHP en niños son policitemia; cuanto más se espera para trasplantar a un paciente con SHP, más policitémico se volverá y secundariamente incrementa el riesgo de trombosis de la arteria hepática en el post-quirúrgico inmediato hasta un 12.5% con alto riesgo de pérdida del injerto o retrasplante, dependencia de oxígeno suplementario por un largo periodo de tiempo y estancia prolongada en terapia intensiva, lo que conlleva un alto riesgo de infección respiratoria (8).

La sobrevida posterior al trasplante es similar a la reportada a patología hepática crónica sin SHP, arriba del 90% a 5 años. Existen algunos reportes en relación con la presencia de hipoxemia muy severa ( $PaO_2 < 50$  mmHg), en donde se incrementa el riesgo de complicaciones y mortalidad después del trasplante hepático, por lo que algunos autores consideran contraindicada su realización. La decisión final dependerá del centro a realizar; la sobrevida reportada en estado grave es menor, en promedio el 40%. (5, 12).

La respuesta fisiológica a la hipoxia crónica pueda tardar en resolverse en un promedio de tres meses; algunos estudios han indicado hasta un año. Una vez resuelto, no se ha reportado recurrencia del SHP (8, 14).

## Conclusiones

- Se recomienda el monitoreo seriado de  $PaO_2$  por gasometría arterial mínimo cada seis meses, pulsioximetría y hemoglobina en búsqueda intencionada de poliglobulia en cada visita a consulta.
- Es recomendable la administración de oxígeno para lograr y mantener una  $PaO_2 > 88\%$ .
- El reconocimiento temprano de SHP puede facilitar su ingreso a lista para trasplante hepático de manera oportuna.



# Referencias

1. Borkar V V., Poddar U, Kapoor A, *et al.* Hepatopulmonary Syndrome in children: A comparative study of non-cirrhotic *vs.* cirrhotic portal hypertension. *Liver Int.* 2015;35:1665–72.
2. Kim KY, Kim TH, Lee JM, *et al.* Clinical outcomes and risk factors of hepatopulmonary syndrome in children. *Sci Rep.* 2021;11:4134.
3. Rovira-Amigo S, Martín de Vicente C, Bueno-Aribayos J, *et al.* Síndrome hepatopulmonar en niños: evaluación y tratamiento. *An Pediatr.* 2009;71:244–249.
4. Ceza MR, Garcia E, Anselmi CE, *et al.* Prevalence and characteristics of hepatopulmonary syndrome in children with cirrhosis in southern Brazil. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31:10–5.
5. Lee WS, Wong SY, Ivy DD, *et al.* Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension in Children: Recent Advances in Diagnosis and Management. *J Pediatr.* 2018;196:14–21.e1.
6. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69:406–60.
7. Shabrawi MH, Kamal NM. Medical management of chronic liver diseases (CLD) in children (part II): focus on the complications of CLD, and CLD that require special considerations. *Paediatr Drug.* 2011;13:371–83.
8. Warner S, McKiernan PJ, Hartley J, *et al.* Hepatopulmonary Syndrome in Children: A 20-Year Review of Presenting Symptoms, Clinical Progression, and Transplant Outcome. *Liver Transplant.* 2018;24:1271–9.
9. Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:2586–94.
10. Liberal R, Grant CR, Baptista R, *et al.* “Porto-pulmonary hypertension: A comprehensive review.” *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39:157–67.
11. Soulaïdopoulos S, Goulis I, Cholongitas E. Pulmonary manifestations of chronic liver disease: a comprehensive review. *Ann Gastroenterol.* 2020;33:237–249.
12. Turine Neto, P, Seda Neto, J, da Fonseca, EA, *et al.* Impact of hypoxemia on pediatric liver transplantation for hepatopulmonary syndrome. *Pediatr Transplant.* 2021;25:e13968.
13. Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: The Pulmonary Vascular Enigmas of Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2020;15:S13–S24.
14. Benz F, Mohr R, Tacke F, *et al.* Pulmonary Complications in Patients with Liver Cirrhosis. *J Transl Int Med.* 2020;8:150–158.
15. Almaas R, Saugstad OD. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Hepatopulmonary Syndrome: Transplantation Is the Big Difference. *J Pediatr.* 2021;229:69.





# Tratamiento en hipertensión portopulmonar

Juan Rafael Zárate Guerrero, Elizabeth Hernández Chávez,  
Guillermina Gómez Navarro

---

**E**l diagnóstico temprano del síndrome hepatopulmonar o mejor conocido como hipertensión portopulmonar (HPP) se considera vital (1), ya que la eficacia del tratamiento médico depende de la gravedad del estado hemodinámico, así como de la presencia o no de daño hepático de fondo (2, 3).

En pacientes adultos, la Sociedad Internacional para el Trasplante Hepático recomienda el uso de los fármacos empleados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (4), esto con el objetivo de facilitar el trasplante hepático y disminuir la mortalidad. (5, 6).

Actualmente las estrategias en el manejo médico se consideran terapias puentes, ya que tienen como objetivo principal reducir la presión de la arteria pulmonar por debajo de 35 mmHg (6) con la finalidad de poder realizar un trasplante hepático de forma segura (7, 8).

Desgraciadamente, la mayoría de los estudios sobre la HPP se han realizado en adultos (4), sin existir guías clínicas para su manejo (3, 9). En pediatría, la farmacoterapia actual para el manejo de la HPP no ha sido probada de forma adecuada (10), ya que existen reportes limitados (11). Por lo anterior, escoger una terapia médica para este grupo etario representa un desafío (4), recomendándose así que el manejo deba ser individualizado (9).

## Tratamiento médico

Para el manejo de la hipertensión portal se suelen emplear diferentes fármacos, que en el contexto de la HPP se deben tomar con cautela (11), como son:

### Bloqueadores de canales de calcio

Por su mecanismo de acción, pueden causar vasodilatación esplénica y afectar la función del ventrículo derecho (5), así como incrementar el riesgo de sangrado variceal al incrementar el gradiente venoso portal (12). Debido a esto se considera contraindicado su empleo en el manejo de la HPP (11, 13).



## Beta bloqueadores

Son empleados en el manejo de la hipertensión portal para reducir el riesgo de sangrado variceal. Sin embargo, debido a sus efectos cronotrópicos negativos, así como a la disminución en la capacidad de resistencia al ejercicio (12), se recomienda considerar el tratamiento endoscópico como la mejor opción terapéutica-profiláctica para el tratamiento de las várices gastroesofágicas (14).

## Anticoagulantes

A diferencia de otras formas de hipertensión arterial pulmonar, la terapia anticoagulante se contraindica en la HPP (12) por la presencia de várices gastroesofágicas, trombocitopenia y coagulopatía debida a daño hepático, que incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal (9, 14).

## Diuréticos

Se utilizan a menudo para el tratamiento de la hipertensión portal asociada a sobrecarga hídrica o ascitis. Sin embargo, en los pacientes cirróticos, en los que existe una disminución del volumen circulante arterial efectivo, pueden asociarse a hipotensión e hipoperfusión sistémica. Por lo anterior deben emplearse con cautela en la HPP (12).

En las últimas décadas ha habido un marcado avance en el manejo médico de la hipertensión arterial pulmonar y sus diferentes modalidades. Actualmente se dispone de vasodilatadores pulmonares que se clasifican en tres diferentes grupos: prostanoides, antagonistas del receptor de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. (7).

Respecto a estos medicamentos, en población adulta se recomienda su inicio posterior a la confirmación de HPP para lograr mantener y/o disminuir una presión de la arteria pulmonar por debajo de 35 mmHg, monitorizando dicha presión de forma semestral en lo que se realiza un trasplante hepático (7, 8, 12). En pediatría se transpolaron dichas indicaciones, pero sin haber ensayos clínicos suficientes para recomendarse de forma efectiva (9, 11).

A continuación se describen las opciones de tratamiento:

## Prostanoides

### (Epoprostenol, Treprostamil, Ilioprost y Beraprost)

Derivados de las prostaciclina (5), son potentes vasodilatadores tanto a nivel pulmonar como sistémico, ade-

más de ser inhibidores de la agregación plaquetaria (12).

Dentro de este grupo, el Epoprostenol es el medicamento más usado (2), logrando disminuir la presión de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar, así como incrementar el gasto cardíaco (9). Se utiliza de forma intravenosa, teniendo una vida media corta (<6 minutos), por lo que su empleo requiere infusión venosa continua (12).

Los principales efectos adversos de estos medicamentos son dolor mandibular, diarrea, eritema, artralgias e hiperesplenismo (5). Como la mayoría de ellos se administra de forma intravenosa, también están asociados a riesgo de trombosis relacionada a catéter, infección y sepsis (2, 5).

Se puede afirmar que estos medicamentos se reservan como terapia puente para los pacientes con las formas más graves de la HPP, en especial en aquellos casos que necesitan de forma urgente trasplante hepático y que deben cumplir los criterios hemodinámicos necesarios para someterse tanto a la anestesia general como a la cirugía de trasplante (14).

## Antagonistas del receptor de la endotelina (Bosentan, Ambrisentan)

La endotelina 1 es una potente molécula vasoconstrictora y con efectos mitógenos en el músculo liso (12), que se ha visto incrementada en pacientes con daño hepático, por lo que se ha implicado en la fisiopatología de la hipertensión portal y la fibrosis hepática (14). Por eso se considera su bloqueo como opción de tratamiento en la HPP (2).

El Bosentan es un antagonista no selectivo de los receptores A y B de la endotelina, siendo el medicamento más estudiado dentro de este grupo (9). El Ambrisentan es un antagonista más selectivo del receptor A de la endotelina (5).

Debido a su potencial toxicidad hepática incrementando de forma significativa el valor de las transaminasas (14), no se recomienda su uso de forma rutinaria en pacientes con HPP y daño hepático de fondo (12); en población pediátrica no existen suficientes ensayos clínicos para recomendar su empleo (9).

## Inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (Sildenafil, Tadalafil, Valdenafil)

Inhiben el crecimiento del músculo liso a nivel vascular pulmonar (5) y previenen la hidrólisis del monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), con lo cual prolongan su efecto vasodilatador a nivel pulmonar (12). Mediante este mecanismo de acción logran disminuir la presión media de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar (5).



Dentro de este grupo de medicamentos, el Sildenafil es el más investigado, ya que diferentes estudios han reportado que es seguro su empleo previo al trasplante hepático (5), mostrando reducir la presión media de la arteria pulmonar y con pocos efectos adversos (15).

### Óxido nítrico

Es un vasodilatador selectivo. Se utiliza vía inhalada y su principal uso se reserva para casos leves de HPP de forma perioperatoria (5).

### Oxigenoterapia

Debido a que la hipoxemia puede empeorar la HPP al condicionar mayor vasoconstricción pulmonar (7, 13), se recomienda la suplementación con oxígeno en caso necesario para mantener pulsioximetrías por arriba del 90% y/o cuando la presión parcial de oxígeno (paO<sub>2</sub>) sea <60 mmHg en reposo (11, 14).

### Manejo quirúrgico

#### Trasplante hepático

El trasplante hepático pudiera ser la única opción disponible de tratamiento para disminuir definitivamente la presión pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares (3), con una resolución del intercambio gaseoso anormal posterior a 6-12 meses post-trasplante (9). Por eso, algunos artículos lo consideran la única opción de tratamiento efectiva (13, 16).

Este procedimiento normalmente produce cambios hemodinámicos, particularmente durante la reperfusión del injerto, pudiendo precipitar una falla cardiaca aguda del ventrículo derecho (17). La probabilidad de desarrollar este evento es mucho mayor en aquellos pacientes que ya cuentan con compromiso de la función del ventrículo derecho debido a un incremento de la resistencia vascular pulmonar, como ocurre en pacientes con HPP (2).

Cuando la presión media de la arteria pulmonar es menor a 35 mmHg, la mortalidad es baja (8). Si la presión media de la arteria pulmonar está entre 35 y 50 mmHg, la mortalidad perioperatoria se estima alrededor del 50% y la posibilidad de trasplante hepático deberá tomarse con cautela (4). Cuando la presión media de la arteria pulmonar sobrepasa los 45 mmHg, la mortalidad perioperatoria se estima cercana al 100% (4), por lo que actualmente se

considera como contraindicación absoluta para la realización del trasplante hepático (6, 7, 18).

Mientras que la HPP no es una indicación única para trasplante hepático en adultos (6), las guías de práctica para trasplante hepático pediátrico recomendaron en 2014 que todos los niños con evidencia de HPP se califiquen como portadores de enfermedad hepática terminal y sean considerados para trasplante hepático, por lo que deberán referirse de inmediato a centros especializados en el mismo (3).

Sin embargo, a pesar de lo anterior, el tiempo óptimo para la realización del trasplante hepático en niños con estas condiciones no ha sido claramente definido (10).

### Derivación portosistémica intrahepática transyugular

La realización de este procedimiento se considera controversial en pacientes con HPP. Los cambios hemodinámicos posteriores al procedimiento (aumento de la presión de llenado del ventrículo derecho y disminución del gasto cardiaco) pueden ser poco tolerados, pudiendo presentarse elevaciones significativas en la resistencia vascular pulmonar y la precarga del ventrículo derecho (19).

Al igual que en el caso del trasplante hepático, la presencia de falla cardiaca congestiva o hipertensión pulmonar severa (mPAP > 45 mmHg) son contraindicaciones absolutas para su realización (9). En general, debido al riesgo de desarrollar falla cardiaca derecha secundario a los cambios hemodinámicos, no se recomienda su empleo de forma generalizada en pacientes con HPP y daño hepático de fondo (10), prefiriéndose en este contexto la realización de un trasplante hepático (14).

### Conclusiones

- La HPP sin tratamiento médico y/o trasplante hepático, tanto en adultos como en niños, tiene un pronóstico pobre a corto plazo.
- Las terapias farmacológicas empleadas para esta entidad en población de adultos no se han probado de forma adecuada en pediatría.
- En estas condiciones, la evidencia científica sugiere que el trasplante hepático es la mejor opción terapéutica para la población pediátrica.
- Se requieren más estudios multicéntricos en niños con enfermedad hepática y HPP para poder establecer guías de manejo tanto para el abordaje como para el tratamiento de esta entidad.



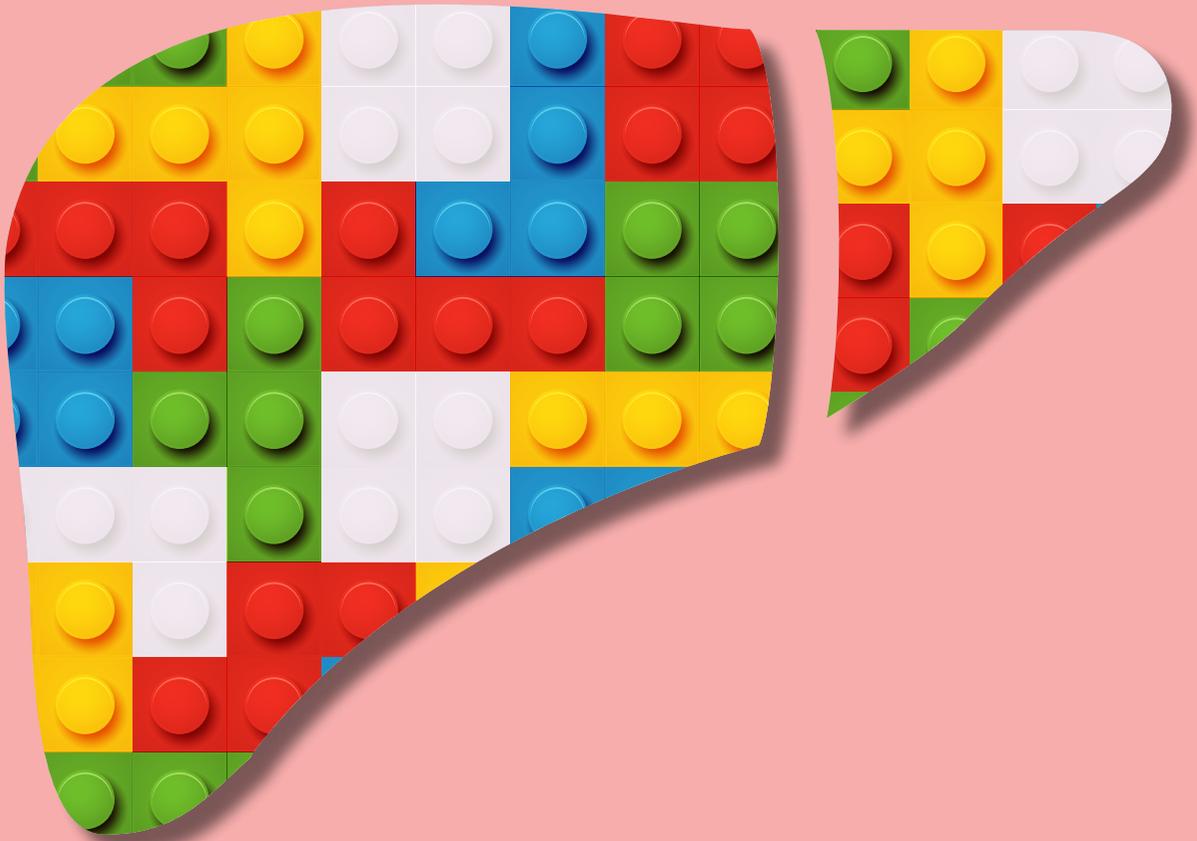
# Referencias

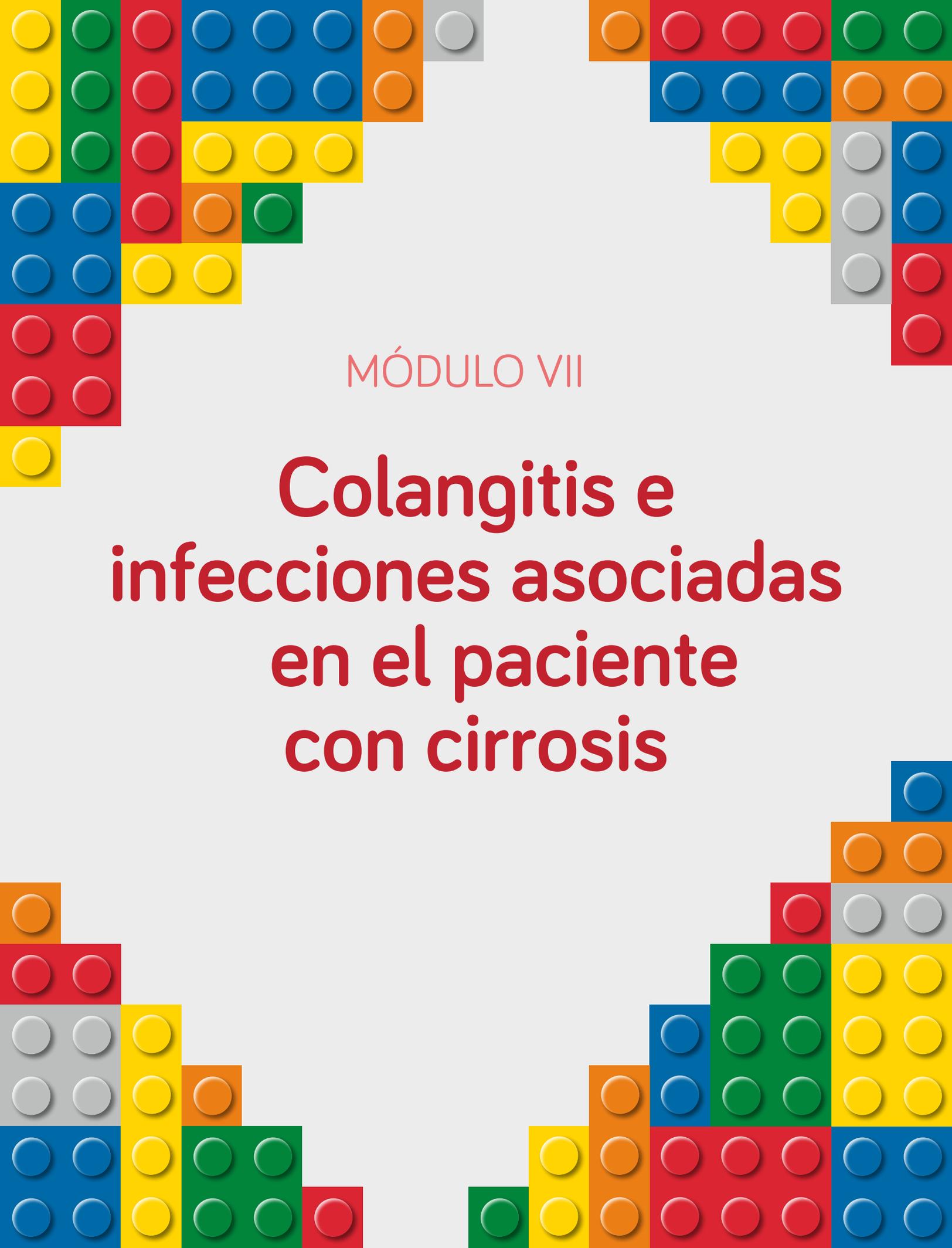
1. Ecochard-Dugelay E, Lambert V, Schleich JM, *et al.* Portopulmonary Hypertension in Liver Disease Presenting in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:346-54.
2. Liberal R, Grant CR, Baptista R, *et al.* "Portopulmonary hypertension: a comprehensive review". *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:157-67.
3. Serrano RM, Subbarao GC, Mangus RS, *et al.* Combination therapy for severe portopulmonary hypertension in a child allows for liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2019;23:e13461.
4. Joye R, Lador F, Aggoun Y, *et al.* Outcome of paediatric portopulmonary hypertension in the modern management era: A case report of 6 patients. *J Hepatol* 2021;74:742-47.
5. Caglar Cosarderelioglu, Arif M. Cosar, Merve Gurakar, *et al.* Portopulmonary hypertension and liver trasplant: recent review of the literature. *Experimental and Clinical Transplantation* 2016; 2:113-20.
6. Salgia RJ, Goodrich NP, Simpson H, *et al.* Outcomes of liver transplantation for porto-pulmonary hypertension in model for end-stage liver disease era. *Dig Dis Sci* 2014;59:1976-82.
7. Karrer FM, Wallace BJ, Estrada AE. Late complications of biliary atresia: hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Pediatr Surg Int* 2017;33:1335-40.
8. Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: The Pulmonary Vascular Enigmas of Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020;15:S13-S24.
9. Soulaïdopoulos S, Goulis I, Cholongitas E. Pulmonary manifestations of chronic liver disease: a comprehensive review. *Ann Gastroenterol* 2020;33:237-49.



10. Lee WS, Wong SY, Ivy DD, *et al.* Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension in Children: Recent Advances in Diagnosis and Management. *J Pediatr* 2018;196:14-21.
11. Soulaïdopoulos S, Goulis I, Cholongitas E. Pulmonary manifestations of chronic liver disease: a comprehensive review. *Ann Gastroenterol* 2020;33:237-49.
12. Medarov BI, Chopra A, Judson MA. Clinical aspects of portopulmonary hypertension. *Respir Med* 2014;108:943-54.
13. Bozbas SS, Bozbas H. Portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. *World J Gastroenterol*. 2016;22:2024-9.
14. Savale L, Watherald J, Sitbon O. Portopulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:651-61.
15. Fisher JH, Johnson SR, Chau C, *et al.* Effectiveness of phosphodiesterase-5 inhibitor therapy for portopulmonary hypertension. *Can Respir J* 2015; 22:42-6.
16. Gurghean AV, Tudor IA. Pulmonary hypertension in patients with hepatic cirrhosis and portal hypertension. An echographic study. *Clujul Med*. 2017;90(2):161-5.
17. Sendra C, Carballo-Rubio V, Sousa JM. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Management in Liver Transplantation in the Horizon 2020. *Transplant Proc* 2020; 52:1503-06.
18. Elias JE, Mackie I, Eapen ChE, *et al.* Porto-pulmonary hypertension exacerbated by platelet transfusion in a patient with ADAMTS13 deficiency. *Journal of Hepatology* 2013; 58: 827-30.
19. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, *et al.* International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation* 2016;100:1440-52.







MÓDULO VII

# Colangitis e infecciones asociadas en el paciente con cirrosis



# Colangitis: diagnóstico y tratamiento

José Antonio Chávez Barrera, Miriam Sosa Arce.

---

## Introducción

Se define a la colangitis aguda (CA) como aquella condición mórbida resultado de la inflamación e infección aguda de los conductos biliares (1). La obstrucción biliar de cualquier causa es el principal factor predisponente y en pediatría ocurre principalmente en pacientes con antecedente de cirugía de la vía biliar, así como en pacientes con atresia de vías biliares postoperados de portoenterostomía de Kasai, defectos en la unión pancreatobiliar o después de la realización de un trasplante hepático (2).

Los pacientes postoperados de atresia de vías biliares desarrollan CA hasta en un 50% de los casos, por lo cual, la vigilancia estrecha de su evolución es de gran relevancia (2).

## Epidemiología

El desarrollo de CA se presenta del 0.13% al 0.22% en pediatría, de forma mucho menos frecuente que en la población adulta, afectando de manera más frecuente a niños mayores de 11 años (71.5%) en comparación con lactantes (9.8%) (3).

## Fisiopatología

La obstrucción biliar juega un papel importante en la fisiopatología de la CA. Existe presencia de bacterias en la bilis, sin embargo, los mecanismos de defensa conformados por la acción bacteriostática de las sales biliares, la liberación de inmunoglobulina A por parte del epitelio biliar y la presencia de moco que inhibe la adherencia evitan el desarrollo de colangitis. La acción de las células de Kupffer y las uniones estrechas entre colangiocitos impiden la translocación bacteriana hacia el sistema venoso portal. El flujo biliar también favorece el flujo de bacterias hacia el duodeno. A su vez, el esfínter de Oddi previene la migración de bacterias desde el duodeno hacia la vía biliar (1).

Ante la presencia de obstrucción se produce un estancamiento de la bilis, aumento de la presión intraductal, afectación de las uniones estrechas, falla en la función de las células de Kupffer y disminución de la producción de inmunoglobulina A; también liberación de factores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral (FNT), receptores solubles



de FNT, interleucina 1, interleucina 6 e interleucina 10, favoreciendo el descontrol hemodinámico (1).

Las bacterias más frecuentemente aisladas en la CA son gram negativas, principalmente *Escherichia coli*, que es el agente más común (4, 5).

## Diagnóstico

La presencia de fiebre, ictericia, vómito, y dolor abdominal en hipocondrio derecho o epigastrio son datos clínicos importantes que permiten orientar al diagnóstico de CA (2). Algunos autores han determinado que la fiebre se presenta en prácticamente todos los pacientes que desarrollaron CA asociada a atresia de vías biliares (6).

La triada de Charcot (dolor abdominal fiebre e ictericia) ha mostrado, de acuerdo con algunos estudios multicéntricos, una sensibilidad del 21.2% al 26.4% y una especificidad del 95.9%, por lo que pueden considerarse datos sugestivos, pero no diagnósticos (7). Cuando la colangitis se manifiesta con mayor gravedad, el paciente presenta hipotensión y alteración del estado de consciencia (pentada de Reynolds) (8).

Los estudios bioquímicos muestran una elevación de la cifra leucocitaria, proteína C reactiva, bilirrubina plasmática, gamma glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y aminotransferasas. Con el fin de determinar la gravedad de la enfermedad, otros estudios de cuenta plaquetaria, nitrógeno de urea, creatinina, tiempos de coagulación, albúmina y gases sanguíneos resultan fundamentales. La toma de hemocultivos orienta el tratamiento antimicrobiano (9).

Estudios como el ultrasonido abdominal (USA) permiten detectar dilatación de la vía biliar en CA, así como en ocasiones identificar la causa, como en el caso de la litiasis biliar (8). La sensibilidad y especificidad para la detección de dilatación de la vía biliar del USA se ha reportado entre un 42% y 96%, respectivamente, y para la detección de litiasis biliar, del 38% al 100% (10). La limitante es que es un estudio operador dependiente.

La tomografía axial computarizada, la colangiopancreatografía por resonancia magnética e incluso el ultrasonido endoscópico se han utilizado para determinar la presencia y el nivel de obstrucción biliar; también son útiles para la detección de complicaciones como abscesos hepáticos o trombosis portal (1). Estos métodos son menos accesibles, más costosos y requieren personal experimentado para su interpretación, sin embargo, tienen

mayor sensibilidad y especificidad para la detección de los cuadros obstructivos (10).

El diagnóstico diferencial de CA se debe realizar con colecistitis aguda, hepatitis aguda, absceso hepático, choque séptico y pielonefritis.

## Tratamiento médico

La colangitis aguda en general es ocasionada por microorganismos predominantemente Gram negativos y en menor porcentaje por Gram positivos. Las bacterias más frecuentemente aisladas son *Escherichia coli* (25%-50%), *Klebsiella spp.* (15%-20%), *Enterococcus spp.* (10%-20%) y *Enterobacter spp.* (5%-10%). En pacientes con antecedente de cirugía biliar previa se han encontrado bacterias anaerobias como *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* (1).

Wong y colaboradores estudiaron 19 niños con atresia de vía biliares (AVB) operados de cirugía de Kasai. Estos menores desarrollaron 49 eventos de colangitis aguda y únicamente en 10 eventos se aislaron en los hemocultivos *Klebsiella pneumoniae* (40%), *E. coli* (40%), *Enterococcus faecalis* (10%) y *Streptococcus mitis* (10%) (11).

Lee y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo también en niños con AVB operados de cirugía de Kasai. En un periodo de 24 años encontraron que 27 de 42 niños (64.3%) presentaron al menos un evento de colangitis aguda. En todos los menores se presentaron 97 eventos de colangitis durante el estudio, en promedio, 3.6 episodios por niño (rango 1-15); 20 de los 27 niños (64.3%) tuvieron más de un evento de colangitis. En el 51.9% se aisló algún microorganismo en los hemocultivos. La bacteria más frecuentemente aislada fue *Klebsiella* (48%), seguida de *E. coli* (12%), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y *Enterococcus faecalis* (12).

## Tratamiento empírico

Los pacientes con colangitis aguda deben ser hospitalizados y requieren inicio temprano de soluciones intravenosas y antibióticos. Para la elección de los antibióticos se deben considerar múltiples factores, como la edad, la función hepática y renal del paciente, los antecedentes de alergias y comorbilidades, también la severidad del cuadro y si la colangitis es de adquisición hospitalaria o comunitaria. El tratamiento empírico antimicrobiano incluirá la cobertura para microorganismos Gram negativos, Gram



positivos y anaerobios. Los esquemas empleados incluyen piperacilina-tazobactam, ticarcilina-clavulanato, ceftriaxona con metronidazol o ampicilina sulbactam. En el caso de ser alérgico a la penicilina, la alternativa de tratamiento será con ciprofloxacino más metronidazol. Otras opciones terapéuticas incluyen carbapenémicos o gentamicina con metronidazol. El antibiótico debe ajustarse conforme a los resultados de los hemocultivos, considerando que solo entre el 21% y el 71% de los casos hay desarrollo (1).

El tratamiento empírico estudiado en niños con atresia de vías biliares (AVB) operados de cirugía de Kasai incluye combinaciones de antibióticos como ampicilina, gentamicina y metronidazol; ampicilina con sulbactam; amoxicilina con clavulanato; cefalosporinas de tercera generación como cefoperazona, cefotaxima, ceftriaxona; ticarcilina o meropenem solo o combinado con metronidazol (11, 12, 13).

### Profilaxis primaria de la colangitis

Decharun y colaboradores realizaron una revisión sistemática en la que encontraron tres estudios que evaluaban la ocurrencia de colangitis en niños post-operados de cirugía de Kasai. En el realizado por Lally y Cols. detectaron que de los 41 niños post-operados, el 89% desarrolló colangitis dentro de los primeros nueve meses posterior a la cirugía y emplearon antibióticos profilácticos en 34 menores desde un mes a varios años. Todos los pacientes atendidos después del año 1977 recibieron trimetoprima con sulfametoxazol (TMP/SMZ); anteriormente recibían ampicilina o cefalosporina oral. Los autores concluyeron que los antibióticos profilácticos redujeron la ocurrencia de colangitis en un 15% (5/34 niños) *versus* un 57% (4/7 niños) que no recibió antibiótico profiláctico ( $p < .03$ ); sin embargo, los pacientes fueron sometidos a diferentes técnicas quirúrgicas además de la portoenterostomía de Kasai. Wu y Cols. siguieron a 37 pacientes en un periodo de seis a 59 meses y el 87.1% desarrolló colangitis. El 90% de los episodios se presentó dentro de los dos primeros años de edad. El 43% de los pacientes recibió antibiótico profiláctico con TMP/SMZ o neomicina. En el caso del estudio realizado por de Vries, los pacientes recibieron antibiótico profiláctico con neomicina, colistina, nistatina, ciprofloxacino y TMP/SMZ, siendo más empleado este último (44.8%). Los autores concluyeron que el empleo de antibióticos (62%) no reduce la incidencia de colangitis comparado con el grupo control (51%) (14).

Recientemente, Cheng y colaboradores llevaron a cabo un ensayo clínico con 180 niños con AVB operados de portoenterostomía de Kasai. Se aleatorizaron para recibir antibiótico intravenoso profiláctico durante siete días (corto plazo) ( $n=90$ ) y catorce días (largo plazo) ( $n=90$ ), encontrando que la frecuencia de colangitis en los primeros seis meses post Kasai fue similar en ambos grupos (62% *vs* 70%,  $p=0.27$ ), sin diferencia en el grado de aclaramiento de la ictericia o sobrevida con hígado nativo. En cambio, el porcentaje de presentación temprana de colangitis fue mayor en el grupo de tratamiento de siete días (61% *vs* catorce días (38%),  $p=0.02$ ). El promedio de episodios de colangitis fue menor en el grupo de tratamiento de catorce días ( $2.4 \pm 0.2$  *vs.*  $1.8 \pm 0.1$  episodios,  $p = 0.01$ ). Por consiguiente, concluyen que el empleo de antibióticos intravenosos a largo plazo puede reemplazar el régimen de tratamiento a corto plazo (15).

Pang y cols. realizaron el seguimiento de 218 niños durante al menos seis meses con portoenterostomía de Kasai. Los pacientes se dividieron en dos grupos. En el primero, grupo A, se administraron cefalosporina de tercera generación y metronidazol intravenosos durante dos semanas, seguido de cefalosporina oral de tercera generación hasta seis meses; también durante los primeros cinco días inmunoglobulina intravenosa y metilprednisolona intravenosa a dosis de 4 mg por kg, y posterior administración de esteroide oral con reducción hasta suspender a los dos meses. Se administró a su vez ácido ursodeoxicólico desde el séptimo día de post-operatorio hasta un año después del procedimiento. En el segundo grupo, B, se administró imipenem-cilastatina durante dos semanas, seguido de cefalosporina oral de tercera generación durante seis meses; inmunoglobulina intravenosa, esteroide y ácido ursodeoxicólico similar al primer grupo. Definieron la presencia de colangitis temprana a aquella que se presentó durante los primeros seis meses del post-operatorio. En el grupo A, 45 de 76 niños desarrollaron colangitis en los primeros seis meses de post-operatorio, mientras que en el grupo B se presentó tan solo en 14 de 142 niños (59.2% *vs.* 9.9%,  $p = 0.000$ ). La sobrevida a cinco años con hígado nativo fue del 23.8% en el grupo A y del 60.6% en el grupo B ( $p=0.000$ ) (16).

Existe un pequeño grupo de pacientes con colangitis intratable que no mejoran con el tratamiento habitual. En el estudio realizado por Li y colaboradores se incluyeron 113 pacientes operados de Kasai, hospitalizados posteriormente por colangitis. Todos los niños recibieron



tratamiento convencional con meropenem, metronidazol, prednisona oral y ácido ursodeoxicólico. Se consideró respuesta al tratamiento convencional al controlarse el evento de colangitis y remitir la fiebre dentro de los primeros tres días de tratamiento. 29 de los 113 niños cursaron con colangitis intratable y se dividieron en dos grupos: al primer grupo (16 niños), además de recibir el tratamiento convencional, se le administró inmunoglobulina intravenosa de 400 mg/kg/día en tres dosis; el segundo grupo de control (13 niños) únicamente recibió el tratamiento convencional. Al comparar ambos grupos, se encontró menor duración de la fiebre en horas ( $p=0.011$ ), menor duración en días de estancia hospitalaria ( $p=0.018$ ) y mayor tiempo de recurrencia de nuevo evento de colangitis aguda ( $p=0.019$ ) en el grupo que recibió la inmunoglobulina intravenosa además de tratamiento convencional (13).

Lien y colaboradores evaluaron el empleo de *Lactobacillus casei rhamnosus* en niños operados de Kasai como profilaxis de colangitis. Se incluyeron 20 niños, formando dos grupos de 10 niños cada uno; el primero recibió neomicina 25 mg/kg/día durante cuatro días a la semana y el segundo grupo recibió *Lactobacillus* (Lcr35)  $8 \times 10^8$  UFC por día. Todos los menores fueron hospitalizados al presentar eventos de colangitis e iniciaban tratamiento con ceftriaxona intravenosa con ajuste conforme a resultado de cultivos durante 14 días y al egreso continuaban con mismo agente profiláctico. Posterior a seis meses de tratamiento profiláctico, la media de eventos de colangitis entre ambos grupos fue similar ( $p=1$ ). Los dos grupos también se compararon con un grupo control histórico sin tratamiento profiláctico. Se encontró que la media de episodios de colangitis por mes del grupo control fue mayor comparado con el grupo que recibió *Lactobacillus casei rhamnosus* ( $0.22 \pm 0.16$  vs  $0.03 \pm 0.07$ ,  $p=0.005$ ) (17).

### Profilaxis secundaria de la colangitis

En la revisión sistemática realizada por Decharunm y colaboradores se encontró un estudio realizado por Bu y colaboradores, en el cual evaluaron la eficacia de TMP/SMZ y neomicina como agentes profilácticos en la colangitis recurrente en niños con AVB operados de cirugía de Kasai. Se incluyeron 19 niños de 0 a 2 años de edad, con antecedente de un episodio de colangitis aguda posterior a cirugía. Recibieron tratamiento profiláctico de uno a tres años, formando dos grupos; en el primero se administró TMP/SMZ ( $n=9$ ) en dos dosis y en el segundo grupo

( $n=10$ ) se administró neomicina cada seis horas durante cuatro días cada semana. Ambos grupos fueron comparados con un grupo histórico control ( $n=18$ ) que cursó con colangitis pero sin tratamiento profiláctico. La incidencia de colangitis fue de 0.091, 0.075 y 0.175 episodios por persona-mes en los grupos de TMP/SMZ, neomicina y el grupo control, respectivamente. Los grupos que recibieron TMP/SMZ o neomicina tuvieron menor grado de recurrencia de colangitis comparado con el grupo control ( $p=.042$  y  $.011$ ). No se encontró diferencia entre los grupos de ambos antibióticos ( $p=.641$ ) (12, 18).

### Conclusión

El paciente con colangitis aguda debe ser hospitalizado para recibir terapia antimicrobiana. Para profilaxis tanto primaria como secundaria aún se requieren más estudios para su recomendación; no existe suficiente evidencia en colangitis aguda en niños con AVB operados de Kasai.



# Referencias

1. Ahmed M. Acute cholangitis - an update. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2018 ;9:1-7.
2. Yasuda H, Takada T, Kawarada Y, *et al.* Unusual cases of acute cholecystitis and cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007 14:98-113,
3. Friesen C, Roberts C. Cholelithiasis: clinical characteristics in children. *Clin Pediatr* 1989;28:194-98.
4. Shenoy SM, Shenoy S, Gopal S, y Cols. Clinico microbiological analysis of patients with cholangitis. *Indian J Med Microbiol* 2014; 32: 157-160.
5. Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, *et al.* Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 885-88.
6. Gottrand F, Bernard O, Hadchouel M. Late cholangitis after successful surgical repair of biliary atresia. *Am J Dis Child* 1991;145:213-15.
7. Kiriyaama S, Takada T, Hwang T-L, *et al.* Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24:329-37.
8. Kiriyaama , Kozaka K, Takada T, *et al.* Tokyo Guidelines 2018: Diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018; 25:17-30.
9. Miura M, Takada T, Strasberg SM, *et al.* TG13 flowchart for the management of acute colangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20:47-54.
10. Abboud PAC, Malet PF, Berlin JA, *et al.* Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 1996;44:450-7.
11. Wong KK, Fan AH, Lan LC, *et al.* Effective antibiotic regime for postoperative acute cholangitis in biliary atresia-an evolving scene. *J Pediatr Surg* 2004;3912:1800-2.
12. Lee JY, Lim LT, Quak SH, *et al.* Cholangitis in children with biliary atresia: health-care resource utilization. *J Paediatr Child Health* 2014;50:196-201.
13. Li D, Wang P, He Y, *et al.* J. Intravenous immunoglobulin for the treatment of intractable cholangitis after Kasai portoenterostomy in biliary atresia patients. *Pediatr Surg Int.* 2018;34:399-404.
14. Decharun K, Leys CM, West KW, Finnell SM. Prophylactic Antibiotics for Prevention of Cholangitis in Patients With Biliary Atresia Status Post-Kasai Portoenterostomy: A Systematic Review. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55:66-72.
15. Chen, G., Liu, J., Huang, Y. *et al.* Preventive effect of prophylactic intravenous antibiotics against cholangitis in biliary atresia: a randomized controlled trial. *Pediatr Surg Int.* 2021;37:1089-97.
- 16.- Pang WB, Zhang TC, Chen YJ, *et al.* Ten-Year Experience in the Prevention of Post-Kasai Cholangitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2019;20:231-35.
17. Lien TH, Bu LN, Wu JF, *et al.* Use of Lactobacillus casei rhamnosus to Prevent Cholangitis in Biliary Atresia After Kasai Operation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60:654-8.
18. Bu LN, Huey LC, Chang CJ, *et al.* Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg.* 2003;38:590-59.





# Recomendaciones para el manejo de infecciones asociadas a cirrosis

Leticia del Pilar Bilbao Chávez

---

Las infecciones bacterianas más frecuentes en los pacientes con cirrosis hepática son colangitis y peritonitis bacteriana espontánea. Otras infecciones que padecen estos pacientes son las del tracto urinario, neumonía, bacteriemia, e infecciones de piel y tejidos blandos. Hasta un 25 a 35% de los pacientes con cirrosis cursan con una infección bacteriana en el momento de su hospitalización o durante la misma, con incremento de las tasas de mortalidad asociada. Las infecciones son la causa de muerte más importante en pacientes con cirrosis descompensada.

La presentación del cuadro infeccioso en pacientes con cirrosis puede ser muy sutil, por lo que siempre que exista la sospecha de infección, el enfermo debe ser hospitalizado para confirmar el diagnóstico e iniciar un tratamiento oportuno. Debe considerarse una infección adquirida en la comunidad si se diagnostica en las primeras 48 horas de hospitalización y una infección asociada a cuidados de la salud si se diagnostica posteriormente o si es detectada en los primeros dos días de hospitalización en un paciente que ha sido egresado del hospital recientemente (1).

Las infecciones son más comunes en el caso de enfermedad hepática crónica descompensada que en el de falla hepática aguda (57.1% vs 37.7%)  $p=0.02$ . Un 23% de estas infecciones son por bacterias resistentes a más de un fármaco.

En un estudio prospectivo en 105 niños con enfermedad hepática crónica descompensada se reportó una frecuencia de infección del líquido de ascitis en el 19%, neumonía en el 17.9%, infección del tracto urinario en el 13.2% y bacteremia en el 12.1% de los casos. Al comparar los pacientes infectados con los no infectados, los factores de riesgo fueron: hipoalbuminemia 2.4 g/dL (0.9–5.7) vs. 2.9 g/dL (1.6–4.1);  $p=0.001$ , mayor elevación del INR 2.2 (0.98–10) vs. 1.76 (1–9.2);  $p=0.01$  y un score de Child-Pugh más alto 10 (6–14) vs. 7 ([6–14];  $p=0.007$ ) (2).

Las infecciones en el paciente pediátrico cirrótico son motivo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos en alrededor de un 43.3% de los casos, con una mortalidad



de hasta el 40%. Resultados similares se han reportado en pacientes adultos cirróticos: mortalidad del 40.4% en los infectados y del 19.5% en los no infectados ( $p=0.00001$ ) (2, 3).

Los parámetros como fiebre e incremento de leucocitos no son indicadores confiables de infección en pacientes con cirrosis; pueden estar ausentes hasta en un 30% de los casos y, al mismo tiempo, es difícil interpretar la cuenta de leucocitos debido a la presencia de hiperesplenismo y pancitopenia. Por lo tanto, los marcadores de respuesta inflamatoria aguda como la proteína C reactiva y procalcitonina pueden usarse para evaluar la posibilidad de infecciones en estos pacientes, siendo de mayor utilidad en fallo hepático crónico descompensado que en falla hepática aguda. Los niveles de procalcitonina se correlacionan con la gravedad de la infección y resultados  $>0.5$  ng/mL pueden orientar en el diagnóstico de infección bacteriana en niños con enfermedad hepática (1, 4).

En las infecciones extraperitoneales, el tratamiento antibiótico empírico con fármacos de amplio espectro está recomendado hasta contar con el resultado de los cultivos que permitan un tratamiento dirigido. El inicio oportuno del tratamiento empírico es particularmente importante en pacientes con cirrosis y datos de choque séptico. El tratamiento con antimicóticos debe agregarse al esquema antimicrobiano que se esté utilizando cuando el paciente no mejora.

### Infecciones de piel y tejidos blandos

En el caso de las adquiridas en la comunidad se puede iniciar con piperacilina-tazobactam o la combinación de una cefalosporina de tercera generación y oxacilina. En infecciones nosocomiales se recomienda el uso de una cefalosporina de tercera generación o meropenem asociado con un antibiótico *vs* gram positivos (vancomicina o linezolid) (1).

### Infecciones de tracto urinario

La mayoría de las ocasiones son asintomáticas, por lo que siempre debe buscarse intencionadamente con urocultivo en todos los pacientes con cirrosis, frecuentemente causadas por gram-negativas y enterococos si se han colocado sondas urinarias. Los gérmenes más comúnmente asociados son *E. Coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus spp*. El tratamiento profiláctico no está recomendado, ya que se asocia a infecciones por bacterias multirresistentes, por lo que debe tomarse un cultivo y tratar de acuerdo al aislamiento.

### Neumonía

Los gérmenes causantes de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con cirrosis son semejantes a los de la población en general. El tratamiento empírico recomendado para las neumonías adquiridas en la comunidad no complicadas es piperacilina-tazobactam o amoxicilina-clavulanato con un macrólido, ceftriaxona con macrólido o bien levofloxacino. La neumonía nosocomial se relaciona con estancias prolongadas, uso de intubación endotraqueal y encefalopatía hepática. El tratamiento empírico recomendado es ceftazidima o meropenem más levofloxacino, vancomicina o linezolid.

Debe indicarse el tratamiento de acuerdo con el germen aislado en cultivos de secreción bronquial (1).

### Infusión de albúmina

No se ha demostrado ningún beneficio en la mortalidad con el uso de infusión de albúmina en pacientes con infecciones diferentes a la peritonitis bacteriana espontánea.

Los pacientes con cirrosis hepática que cursan con una infección deben ser tratados rápida y oportunamente, con un tratamiento individualizado que se base en la epidemiología local y las infecciones causadas por bacterias multirresistentes deben tenerse siempre en cuenta.

### Conclusiones

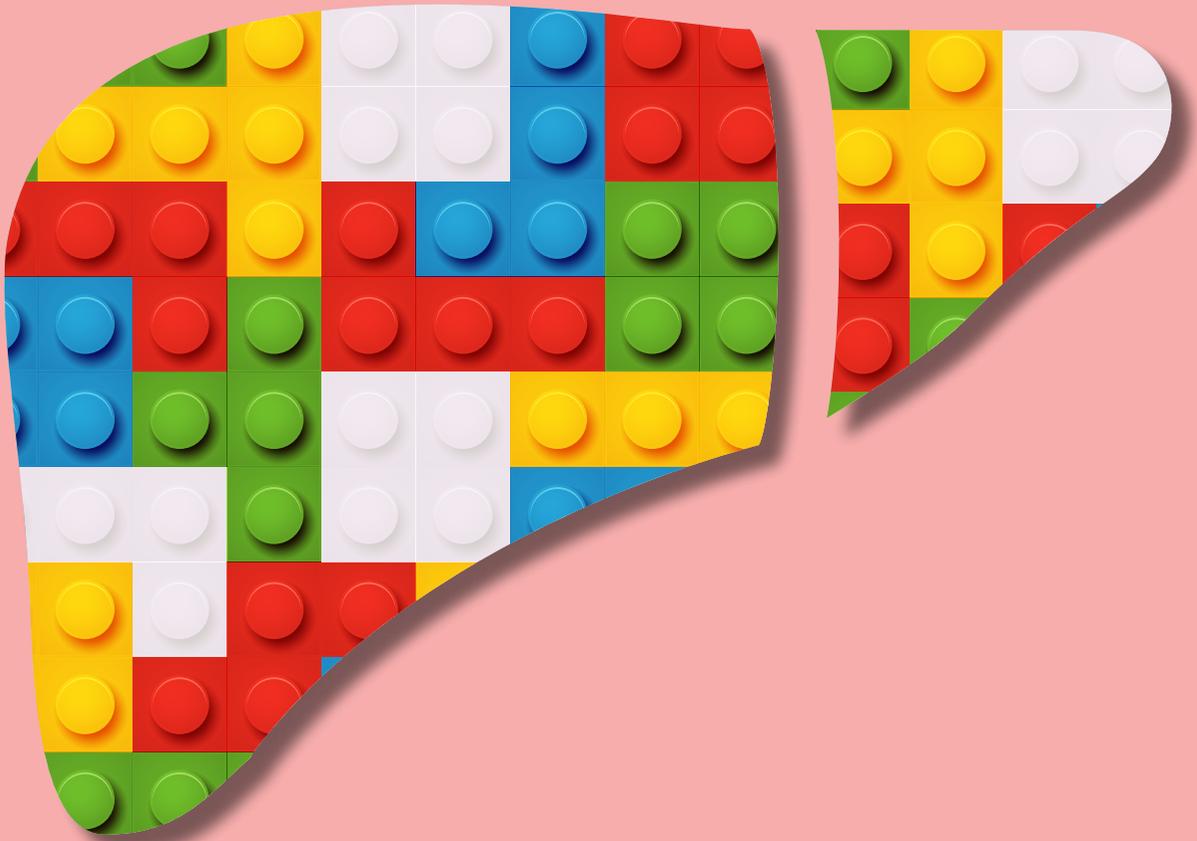
- Las infecciones bacterianas más frecuentes en los pacientes con cirrosis hepática son peritonitis bacteriana espontánea, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones del tracto urinario, neumonía y bacteriemia espontánea.
- La fiebre y los valores anormales de leucocitos pueden estar ausentes, por lo que la procalcitonina y la proteína C reactiva son marcadores confiables de infección en pacientes pediátricos con cirrosis hepática.
- Ante la sospecha de un proceso infeccioso en el paciente con cirrosis debe considerarse la hospitalización para confirmación diagnóstica e inicio de tratamiento.



# Referencias

1. Matos AA, Wiltgenb D, Jotzc RF *et al.* Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis. *Annals of hepatology* 2020;19:451-57.
2. Bolia R, Srivastava A, Marak R *et al.* Prevalence and Impact of Bacterial Infections in Children With Liver Disease-A Prospective Study. *J Clin Exp Hepatol* 2018;8:35-41.
3. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, *et al.* Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246- 56.
4. Bolia R, Srivastava A, Marak R, *et al.* Role of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Biomarkers of infection in Children With Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:406-11.







MÓDULO VIII

# Ascitis y peritonitis



# Diagnóstico y manejo de la ascitis no complicada

Emma Valeria Estrada Arce

---

## Introducción

La ascitis se define como la acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal. Es la complicación más común de la cirrosis y su desarrollo es una parte clave en la progresión de la enfermedad y está asociada con un curso desfavorable (1, 2).

La sobrevida de pacientes con cirrosis se reduce de forma significativa después de presentar ascitis. La sobrevida a un año del evento de ascitis es del 30% al 40% (3,4).

## Fisiopatología

Entender cómo se desarrolla es un punto crítico para su manejo adecuado. Los procesos fisiopatológicos que contribuyen a la formación de ascitis cirrótica son hipertensión portal, vasodilatación del lecho esplácnico e hiperaldosteronismo (1).

En el hígado normal, el flujo sanguíneo de la arteria hepática y la vena portal perfunden a los sinusoides hepáticos y sale del hígado a través de las venas hepáticas hacia la vena cava inferior. La presión en los sinusoides es normalmente baja, cerca de 2 mmHg.

La linfa hepática es formada por la filtración del plasma en los sinusoides al espacio de Disse. Se drena a través del hígado vía los vasos linfáticos transdiafragmáticos al conducto torácico que desemboca en la vena subclavia izquierda. El endotelio sinusoidal es altamente permeable a la albúmina, por lo tanto, la concentración de proteína en la linfa hepática es cercana a la del plasma y no hay gradiente osmótico significativo a través de la membrana sinusoidal (2).

En los intestinos, el flujo sanguíneo proveniente de los capilares mesentéricos drena las venas mesentéricas hacia la vena porta. La presión media de los capilares mesentéricos es cerca de 20 mmHg. La linfa intestinal drena los linfáticos regionales y por último se combina con la linfa hepática hacia el conducto torácico.

La ascitis derivada de la hipertensión portal ocurre cuando la presión hidrostática y la presión osmótica dentro de los capilares mesentéricos y hepáticos producen una transfe-



rencia de líquido de los vasos sanguíneos hacia los vasos linfáticos en una tasa que excede la capacidad del drenaje de los linfáticos (1).

La hipertensión portal secundaria a cirrosis hepática lleva a un bloqueo de flujo venoso y a la congestión en los sinusoides hepáticos y drenaje del líquido al peritoneo. Otro factor crucial mencionado es la retención de agua y sodio en el curso de cirrosis; los barorreceptores captan la disminución del volumen efectivo arterial y activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y el sistema nervioso simpático, en conjunto con vasopresina, retienen sodio y agua en los riñones e inducen vasoconstricción, menos en el lecho esplácnico. De esta manera continúa la formación de ascitis (1).

Además hay un aumento de producción de sustancias vasoactivas, como el óxido nítrico, monóxido de carbono y endocannabinoides, que causan dilatación esplácnica, aumento del flujo en esta área y disminución de la resistencia vascular periférica.

En etapas tardías de cirrosis, el volumen arterial efectivo continúa disminuyendo, estimulando la secreción de ADH y causando hiponatremia hipervolémica. (2)

De acuerdo con lo anterior, aunque la hipoalbuminemia empeora la ascitis, no es la principal causa (1).

## Evaluación diagnóstica

### Clasificación

El Club Internacional de Ascitis la clasifica de acuerdo con su severidad y respuesta a diuréticos (5).

- a. Severidad. Grado 1 (leve): la ascitis es detectable mediante ultrasonido. Grado 2 (moderada): el paciente presenta distensión abdominal y hay evidencia clínica de ascitis. Grado 3 (severa): el paciente tiene ascitis a tensión y/o dificultad respiratoria secundaria al tórax restrictivo.
- b. Respuesta a diuréticos. 1) Ascitis refractaria, aquella que no responde después de siete días de tratamiento adecuado, definido como dosis máximas de espironolactona y furosemida acompañadas de una dieta baja en sodio (1-2mEq/kg/día) o cuando el líquido se vuelve a acumular dentro del primer mes de tratamiento. 2) Intratable, cuando los diuréticos están contraindicados debido a efectos adversos como encefalopatía, hiponatremia ( $\text{Na}$  sérico  $< 125$  mEq/L), falla renal, hipo e hiperkalemia ( $< 3\text{mEq/L}$  o  $> 6$  mEq/L) (5).

## Exploración física

Incluye peso, temperatura, signos vitales, presencia de edema periférico, edema, circunferencia abdominal, datos de sangrado y examen neurológico en búsqueda de datos de encefalopatía. El examen físico debe ser realizado en el tiempo del diagnóstico, durante la consulta y diariamente en los pacientes hospitalizados (2).

## Criterios de hospitalización

En la ascitis grado 1 (leve), los pacientes pueden permanecer asintomáticos y ser tratados de forma ambulatoria. En la ascitis grado 2 (moderada) pueden mostrar complicaciones relacionadas con alteraciones de electrolitos séricos o infecciones; su manejo es dinámico y en función de la evaluación clínica del compartimento extracelular, la diuresis y el sodio y potasio séricos. En la ascitis grado 3 (severa) se recomienda la hospitalización por el alto riesgo de complicaciones graves y requerir intervenciones terapéuticas oportunas (5, 6).

También se recomienda la hospitalización de pacientes con ascitis refractaria o intratable.

Por lo tanto, la ascitis grave, sospecha de peritonitis bacteriana espontánea o evaluación de proceso infeccioso, alteraciones hidroelectrolíticas y la falta de respuesta al tratamiento diurético son indicaciones de hospitalización.

## Tratamiento

El principal objetivo es generar un balance de sodio negativo. Sin embargo, dependerá del grado de ascitis y del estado clínico del paciente el tratamiento recomendado (6).

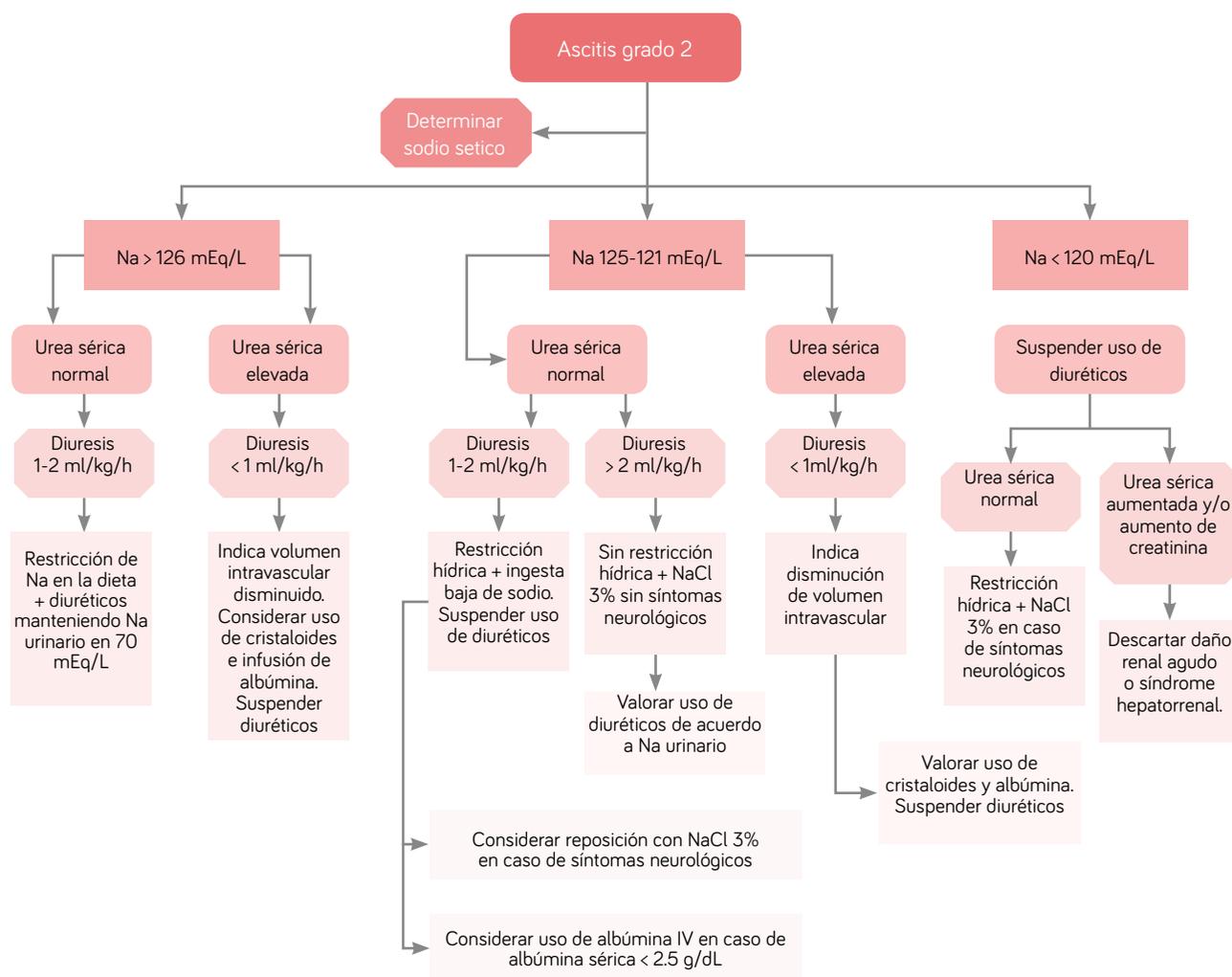
## Restricción dietética de sodio

Debido a la acumulación renal excesiva de sodio por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, una dieta sin restricción de sodio puede exacerbar la acumulación de ascitis. En los pacientes con ascitis leve se recomienda un consumo de sodio de 1-2 mEq/kg/día.

En los pacientes que son alimentados con leche humana exclusivamente no es necesaria la restricción de sodio, debido al bajo contenido de este. En los pacientes que están en la introducción de la alimentación complementaria para la preparación de otros alimentos se recomienda evitar añadir sodio. Una dieta más restrictiva es innecesaria y pobre tolerada (6, 7).



**Figura 1.** Algoritmo para el manejo de la ascitis no complicada (6, 8).



La restricción de consumo de agua usualmente no es recomendada, a menos que el sodio sérico esté por debajo de 125 mEq/L.

### Diuréticos

#### Espironolactona

Es efectivo debido a su habilidad para bloquear el marcado hiperaldosteronismo característico en la ascitis cirrótica. Al ser un inhibidor competitivo de la aldosterona en los túbulos renales distales puede inhibir la reabsorción de sodio y debido a su vida media prolongada, con un rango de 24 a 58 horas, usualmente tarda entre tres y cinco días

para que obtengamos una respuesta al tratamiento. Las dosis es 2-4 mg/kg, máximo 9 mg/kg/día (5, 8-10).

#### Furosemida

Es un diurético que previene la reabsorción de sodio y cloro en el asa de Henle. Debido a que del 20% al 50% de sodio filtrado es reabsorbido en el asa de Henle, la furosemida puede incrementar la excreción de sodio hasta un 30%. Sin embargo, debe ser usado con cautela, ya que reduce el volumen circulante efectivo. La dosis es de 1-4 mg/kg/día hasta 12 mg/kg/día (hasta 80 mg/día en menores de 12 años o hasta 120 mg/día entre 12 y 18 años).



En la ascitis moderada, además de la restricción dietética de sodio, se añade espironolactona. Debido a la vida media del medicamento, las dosis se incrementará cada tres o cuatro días, hasta la dosis máxima. Durante el tratamiento debe haber una evaluación del estado de hidratación, química sanguínea y electrolitos séricos en periodos de 48 a 72 horas. En caso de que no haya respuesta después de la dosis máxima de espironolactona, se deberá añadir furosemida, inicialmente 1 mg/kg/día e ir incrementado a la dosis máxima (8-10).

Para prevenir alteraciones del potasio, el ratio espironolactona: furosemida debe mantenerse 2.5: 1 (5).

Para evaluar la respuesta adecuada al tratamiento se evaluará pérdida de peso y resolución del edema, disminución del perímetro abdominal y aumento en la diuresis. El objetivo es reducir del 0.5% al 1% del peso cada día hasta que la ascitis desaparezca (1, 2).

Una vez que la ascitis se resuelve, los diuréticos deben ser reducidos a la mitad de la dosis y si es posible suspenderlos.

### Alteraciones hidroelectrolíticas y uso de diuréticos

#### Hiponatremia

La hiponatremia es definida como un sodio sérico  $< 135$  mEq/L. Sin embargo, en los pacientes cirróticos, valores más bajos son comunes y en estos casos se han adoptado arbitrariamente niveles  $< 130$  mEq/L como definición.

Conforme la cirrosis progresa, la disfunción circulatoria induce secreción de ADH con mayor retención de agua en relación con el sodio y se desarrolla hiponatremia hipovolémica (6).

La presencia de esta en etapa pretrasplante está asociada a una mayor morbimortalidad y no hay suficiente evidencia de cuándo se deben tratar los pacientes asintomáticos, aunque hay consenso de no hacerlo cuando sus niveles séricos de sodio son  $> 130$  mEq/L. Además, se considera adecuado mantener el sodio urinario en 70 mEq/L y se deben suspender diuréticos cuando los niveles de sodio sérico son  $< 125$  mEq/L.

Con base en las alteraciones del sodio sérico y urinario, volumen intravascular, urea y uresis, en la figura 1 se muestra el algoritmo para el manejo de la ascitis no complicada (6, 8).

#### Hiperkalemia

Los antagonistas de la aldosterona son la principal causa de la hiperkalemia, que se define como K sérico  $> 5.5$

mEq/L. Se debe suspender el uso de la espironolactona si el potasio sérico es  $> 6$  mEq/L.

#### Hipokalemia

Los diuréticos de asa, desnutrición y la utilización de esteroides son las principales causas de la hipokalemia. El uso de la furosemida debe suspenderse si el potasio sérico es  $< 3.5$  mEq/L. Además, la alcalosis y la hipokalemia empeoran la encefalopatía hiperamonémica (6).

### Conclusiones

- La ascitis es la complicación más común de la cirrosis y su desarrollo está asociado con un curso desfavorable.
- Los criterios de hospitalización en un paciente con cirrosis con ascitis son: ascitis a tensión con o sin restricción respiratoria, alteraciones hidroelectrolíticas, falta de respuesta al tratamiento diurético y sospecha de peritonitis bacteriana espontánea.
- El manejo de la ascitis incluye restricción hídrica, administración de cristaloides o albúmina, uso o no de diuréticos y corrección de la hiponatremia de acuerdo con la evaluación de los parámetros bioquímicos (niveles séricos de sodio, urea y albúmina) y del volumen urinario e intravascular.



# Referencias

1. Giefer MJ, Murray KF, Colletti RB. Pathophysiology, diagnosis, and management of pediatric ascites. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:503-13.
2. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38: 258-66.
3. Shi L, Wu D, Wei L, *et al.* Nosocomial and Community-Acquired Spontaneous Bacterial Peritonitis in patients with liver cirrhosis in China: Comparative Microbiology and Therapeutic Implications. *Sci Rep* 2017; 7:46025.
4. Filik L, Unal S. Clinical and laboratory features of spontaneous bacterial peritonitis. *East Afr Med J* 2004;81:474-9.
5. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2006;55 (Suppl 6):vi1-12.
6. Bes D, Fernández MC Malla I *et al.* Management of cirrhotic ascites in children. Review and recommendations. Part 1: Pathophysiology, diagnostic evaluation, hospitalization criteria, treatment, nutritional management. *Arch Argent Pediatr* 2017;115:385-90.
7. Lane ER, Hsu EK, Murray KF. Management of ascites in children. *Expert Rev of Gastroenterol Hepatol* 2015;9:10:1281-92.
8. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008;48:1002-10.
9. Diuretics (2012-2013) In British national formulary 81. London: BMJ Publishing and the Royal Pharmaceutical Society. *BNF for Children* 2012-2013. London: BMJ Group; 2012. pp.80-81.
10. Tomlin S, Ed. Paediatric Formulary. 9th ed. Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust; 2010, pp 287.





# Manejo de ascitis refractaria en el niño cirrótico

Laura Esther Flores Fong, Renta Aguila Cano

---

**E**n pacientes con ascitis a tensión o grado 3, las estrategias terapéuticas incluyen paracentesis de gran volumen y diuréticos en dosis altas. Aunque en niños no hay estudios que comparen ambas intervenciones, la evidencia descrita en adultos apoya la paracentesis como el tratamiento de primera línea por ser más efectiva, segura y con menos efectos adversos (1).

La paracentesis es el procedimiento a través de la cual se drena líquido del espacio peritoneal, ya sea con fines diagnósticos o terapéuticos. Idealmente, en el primer intento debe obtenerse el suficiente líquido, sin eventos adversos y con la mínima molestia para el paciente. Se recomienda usar la técnica en Z, en la cual, sobre el sitio de punción se desplaza la piel en sentido caudal de 1 a 2 cm usando la mano no dominante, se inserta la aguja y se extrae líquido; al retirar la aguja se elimina la tracción y la piel, al regresar a su sitio, sella el tracto de la aguja disminuyendo la probabilidad de fuga de líquido (2).

En las diferentes guías de manejo se recomienda realizar la paracentesis de gran volumen, definida en adultos cuando la movilización del líquido ascítico es mayor a 5 litros. En pediatría no está bien establecido, pero se considera con un volumen  $\geq 50$  ml/kg (3), junto con la administración de un expansor del plasma para prevenir la disfunción circulatoria posterior a la paracentesis (PPCD), mayor tasa de recurrencia de la ascitis, desarrollo de síndrome hepatorenal, hiponatremia dilucional y disminución en la supervivencia. Las opciones propuestas como expansores de plasma incluyen la albúmina al 20%. Las alternativas estudiadas solo en la población adulta, el dextrán 70, la solución coloide y la terlipresina, análogo de la vasopresina, comparados con la albúmina, son menos efectivos para prevenir PPCD, por lo que no se recomiendan (1,4).

La albúmina es el expansor de volumen ideal en ascitis de origen hepático por un mejor índice de respuesta y en la calidad de vida, menor estancia hospitalaria y riesgo de readmisión. La administración de albúmina combinada con diuréticos es más efectiva que los diuréticos de forma individual (5). Además, en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, la infusión única de albúmina 1g/kg al 20%-25% y antibióticos sistémicos disminuyen el compromiso renal y la mortalidad (5, 6).



La infusión de albúmina durante la paracentesis de gran volumen ( $\geq 50$  ml/kg) disminuye la disfunción circulatoria, la recurrencia de ascitis y el desarrollo de síndrome hepatorenal o hiponatremia dilucional. La dosis recomendada es de 0.5-1 g/kg de peso e infundir la mitad en las primeras dos horas y el resto entre las seis y ocho horas siguientes. Posterior a la movilización del líquido ascítico, se recomienda utilizar diuréticos en la dosis mínima necesaria para prevenir la reacumulación de líquido (3). Existe poca evidencia en la población pediátrica sobre este tema, por lo que se sugiere que, para lograr una paracentesis exitosa, la extracción de líquido ascítico sea como mínimo 50 ml/kg de peso seco y no más de 200 ml/kg de peso seco o que se alivien los síntomas de disconfort. Posterior a la movilización del líquido ascítico se recomienda utilizar diuréticos en la dosis mínima necesaria para prevenir la reacumulación de líquido (3).

En el síndrome hepatorenal, la albúmina intravenosa disminuye la morbilidad y mortalidad secundaria. En pacientes con hipoalbuminemia ( $< 2.5$  g/dL), la intervención favorece la reabsorción extravascular de agua mejorando el volumen circulatorio, el gasto cardíaco y la función renal. En casos de hiponatremia hipervolémica, se evita el deterioro de la función renal cuando se combinan restricción hídrica con infusión de albúmina (3).

La ascitis refractaria es aquella que no se puede movilizar o que aparece de manera temprana después del tratamiento, además de que no se puede prevenir de manera satisfactoria con el proceso médico, a diferencia de la definición que se establece para la ascitis resistente a diuréticos (no se puede movilizar o prevenir por falta de respuesta a restricción sódica y tratamiento diurético) o ascitis intratable con diuréticos (por complicaciones inducidas por diuréticos) (7). Si bien en pacientes adultos con cirrosis y ascitis el uso de la terapia con TIPS para reducir la ascitis y mejorar la función renal, optimizando la supervivencia, se ha propuesto comparado con la paracentesis de gran volumen, en la población pediátrica no existe evidencia sobre su uso, por lo que no se recomienda. En este tipo de ascitis, el trasplante hepático es el único tratamiento que mejora la supervivencia, con mejores resultados cuando se realiza antes del desarrollo del síndrome hepatorenal (8, 9).

junto con albúmina, es superior al tratamiento con shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS). En niños no se tiene evidencia y el trasplante hepático será la alternativa de sobrevida, antes del desarrollo del síndrome hepatorenal.

## Conclusión

En el manejo de la ascitis refractaria en pacientes adultos se ha reportado que la paracentesis de gran volumen,



# Referencias

1. Ginès P, Titó LJ, Arroyo V *et al.* Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502.
2. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, *et al.* Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results? *JAMA* 2008;299:1166-78.
3. Sen Sarma M, Yachha SK, Bhatia V, *et al.* Safety, complications and outcome of large volume paracentesis with or without albumin therapy in children with severe ascites due to liver disease. *J Hepatol* 2015;63:1126-32.
4. Singh V, Kumar R, Nain CK, *et al.* Terlipressin *versus* albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(1 Pt 2):303-7.
5. Lane ER, Hsu EK, Murray KF. Management of ascites in children. *Expert Rev of Gastroenterol Hepatol* 2015;9:10:1281-92.
6. Bes D, Fernández MC Malla I *et al.* Management of cirrhotic ascites in children. Review and recommendations. Part 1: Pathophysiology, diagnostic evaluation, hospitalization criteria, treatment, nutritional management. *Arch Argent Pediatr* 2017;115:385-90.
7. 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;53:397-417.
8. Rössle M, Ochs A, Gülberg V, *et al.* A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-7.
9. Salerno F, Merli M, Riggio O, *et al.* Randomized controlled study of TIPS *versus* paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629-35.





# Manejo de la peritonitis bacteriana espontánea

Juan Carlos Lona Reyes

---

Los pacientes con cirrosis presentan un sistema inmunológico deficiente debido a la menor actividad fagocítica y de opsonización de las células del sistema reticuloendotelial causado por la derivación portosistémica. Aunado a esto, el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino incrementa la probabilidad de translocación, que resulta en infecciones del líquido ascítico y/o del torrente sanguíneo (1).

La infección bacteriana del líquido de ascitis se presenta en uno de cada tres niños con cirrosis (1, 2).

Las manifestaciones clínicas son poco sensibles y específicas. Hasta un 50% de los infectados cursan asintomáticos, situación que entorpece el diagnóstico. En pacientes sintomáticos, las manifestaciones prevalentes son fiebre, dolor abdominal y diarrea. La descompensación hemodinámica y/o metabólica también pueden ser consecuencia de la infección (1, 2). Se recomienda realizar pruebas microbiológicas para la búsqueda de infección en el líquido peritoneal en pacientes con ascitis detectada por primera vez, en aquellos casos con signos y síntomas sugestivos de infección independientemente de su gravedad o duración, y en quienes tengan manifestaciones inespecíficas, como intolerancia a la alimentación, ataque al estado general o desequilibrio hidroelectrolítico y sepsis.

Para reducir el riesgo de complicaciones asociadas a la paracentesis y lograr el mejor rendimiento del cultivo del líquido de ascitis, se sugiere realizar el procedimiento en condiciones de asepsia y, si es posible, guiado por ultrasonografía (3). Se recomienda usar la técnica en Z para reducir la probabilidad de fuga de líquido después del procedimiento (3).

La alícuota mínima recomendada para el cultivo del líquido ascítico es  $\geq 10$  ml y preferentemente se deberá inocular en frasco de cultivo en el sitio de realización del procedimiento; simultáneamente se deberán tomar muestras para estudio citoquímico y tinción de Gram.

Los reactantes de fase aguda como procalcitonina sérica pueden ser de utilidad para identificar infecciones bacterianas (sensibilidad 86.8%, especificidad 91.7%), incluso en pacientes con cirrosis, ya que la proteína se produce en el hígado y también en el tejido tiroideo. Esta se debe interpretar con el conjunto de datos clínicos y de laboratorio, y no como indicador único.

Debido a que los pacientes con cirrosis también presentan un alto riesgo de infección del torrente sanguíneo (17.5%) e infección urinarias (19.8%), si hay presencia de datos



clínicos sugestivos, se recomienda tomar urocultivo y hemocultivos para bacterias aerobias y anaerobias (4).

El diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea se establece con un líquido ascítico con  $\geq 250$  células polimorfonucleares (PMN)/mm<sup>3</sup> y cultivo bacteriano positivo, sin embargo, se pueden identificar variantes: la ascitis neutrocítica ( $\geq 250$  células PMN/mm<sup>3</sup> en líquido ascítico con cultivo negativo y sin presencia de otra causa de inflamación como pancreatitis y/o hemorragia intraabdominal) y la ascitis monobacteriana ( $< 250$  células PMN/mm<sup>3</sup> en líquido ascítico con cultivo positivo) (1, 3, 4).

La presentación más frecuente de estas infecciones es la ascitis neutrocítica (50%), seguida por la peritonitis bacteriana espontánea (21.7%) y la ascitis monobacteriana sin incremento de PMN (13.3%) (5).

Se ha descrito que a mayor número de células PMN en el líquido ascítico se tiene mayor precisión para el diagnóstico de la infección, sin embargo, un conteo de PMN  $\geq 250$  cell/mm<sup>3</sup> se recomienda como punto de corte para la toma de decisiones respecto al tratamiento empírico (3). El aislamiento microbiano en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea o cualquiera de sus variantes se realiza solo en uno de cada tres pacientes, por lo que es importante optimizar las pruebas diagnósticas y realizarlas de forma simultánea. La tinción de Gram de líquido de ascitis presenta mayor sensibilidad (32.9%) para la identificación de bacterias que el cultivo en frascos. Se recomienda realizar ambos estudios (4).

Respecto a la etiología de estas infecciones, existe variabilidad en los estudios publicados. En la mayoría, las bacterias prevalentes son bacilos gramnegativos, predominando las especies *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Otras bacterias descritas son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* y bacterias anaerobias (1, 4, 6). En cuanto al patrón de sensibilidad, se ha descrito que un alto porcentaje de los bacilos gramnegativos son resistentes a cefalosporinas de tercera generación, principalmente condicionado por la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) (4-6). Las BLEEs son enzimas con capacidad de hidrolizar el anillo betalactámico de las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, por lo que su presencia disminuye las opciones terapéuticas en infecciones causadas por bacterias que las contienen.

El tratamiento antimicrobiano empírico en la infección de líquido ascítico idealmente debe brindar espectro para las bacterias prevalentes. Tiene que administrarse in-

mediatamente después de la sospecha de la infección (6) y de haber obtenido las muestras de líquido ascítico, sangre y orina para estudios microbiológicos y químicos.

Si bien el antibiótico de primera elección son las cefalosporinas de tercera generación, en años recientes, las infecciones por bacterias multirresistentes han limitado las opciones terapéuticas. Diferentes estudios han descrito prevalencias de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en bacterias que infectan el líquido mayor al 30% con más alta probabilidad de fracaso terapéutico (2).

Antes de la elección del tratamiento empírico se sugiere identificar factores de riesgo para infecciones por patógenos resistentes a cefalosporinas, como son las infecciones asociadas a los servicios de salud, el uso previo de antimicrobianos y una estancia hospitalaria prolongada (2, 5).

En estos casos, las opciones terapéuticas empíricas son meropenem, cefepime, piperacilina/tazobactam y ceftazidim/tazobactam. Se sugiere que el tratamiento sea aprobado por un especialista en enfermedades infecciosas, considerar la epidemiología y el patrón de resistencia de cada unidad hospitalaria. En los pacientes que se obtenga el aislamiento bacteriano y se cuente con antibiograma, se sugiere prescribir el antibiótico al cual haya sensibilidad con el menor espectro antimicrobiano, siendo las cefalosporinas de tercera generación los antibióticos de elección en caso de que las bacterias muestren sensibilidad (2).

Aunque no existe consenso sobre la duración del tratamiento, se sugiere administrar antibióticos intravenosos por lo menos cinco días, teniendo pruebas de sensibilidad bacteriana in vitro. Los parámetros para definir la mejoría son los signos y síntomas. En quienes persisten las manifestaciones clínicas de infección o descompensación hemodinámica o metabólica, se sugiere realizar nueva paracentesis para cultivo y estudio citoquímico de líquido de ascitis. En niños con incremento en el número de neutrófilos en líquido ascítico y/o con cultivos positivos, se continúa el antibiótico después del quinto día de tratamiento o se cambia de acuerdo con el resultado del antibiograma. En pacientes con ascitis neutrocítica, la vigilancia se realiza mediante las manifestaciones clínicas, reactantes de fase aguda y conteo de PMN en líquido ascítico.

En las infecciones de adquisición nosocomial existe una mayor probabilidad de identificar bacterias con múltiples mecanismos de resistencia. Especies de *Pseudomonas* o *Acinetobacter*, además de su resistencia intrínseca a cefalosporinas de tercera generación tienen la capacidad



de presentar y transmitir mecanismos de resistencia a múltiples antibióticos, por lo que es pertinente vigilar la ocurrencia de estos microorganismos y prescribir tratamientos efectivos en conjunto con el especialista en enfermedades infecciosas.

El riesgo de infección de líquido de ascitis es proporcional al tiempo de evolución de la cirrosis y la gravedad de acuerdo con la escala de Child (1, 5). La infección reduce significativamente la expectativa de vida de los pacientes (1, 7); la supervivencia un año posterior al primer evento es del 30% al 40% (2, 4, 6). Los factores asociados a un mayor riesgo de muerte son las infecciones nosocomiales, la falla renal y un incremento de la gravedad de acuerdo con la escala de Child. (5)

Diferentes autores han propuesto que después del primer evento de ascitis se prescriba profilaxis antimicrobiana durante tiempo indefinido o hasta el trasplante hepático (1). Sin embargo, en niños es incierto el beneficio de la intervención. Komolafe O y colaboradores (7) describieron en una revisión sistemática que incluyó 29 ensayos clínicos un menor riesgo de descompensación metabólica en adultos con profilaxis con rifaximina o norfloxacina/neomicina. Singh N y colaboradores (8) reportaron también en adultos una menor frecuencia de peritonitis bacteriana

espontánea en aquellos con profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol.

El inconveniente en relación al uso de antibióticos profilácticos es la posibilidad de favorecer, por presión selectiva, la colonización y/o infección por bacterias resistentes. Es necesario realizar ensayos clínicos en niños con cirrosis y ascitis para evaluar los beneficios y riesgos de los antibióticos profilácticos (7).

## Conclusiones

- En niños con sospecha de peritonitis bacteriana espontánea se recomienda paracentesis diagnóstica para estudio citoquímico, cultivo para bacterias aerobias y anaerobias, hemocultivo y urocultivo.
- El tratamiento empírico con cefalosporinas de tercera generación está indicado en casos de infección por primera vez, adquirida en la comunidad y sin uso de antimicrobianos en las últimas cuatro semanas.
- En caso de aislamiento, el antimicrobiano deberá modificarse de acuerdo con las pruebas de sensibilidad.
- La profilaxis antimicrobiana en niños no se recomienda, ya que no existe suficiente evidencia.

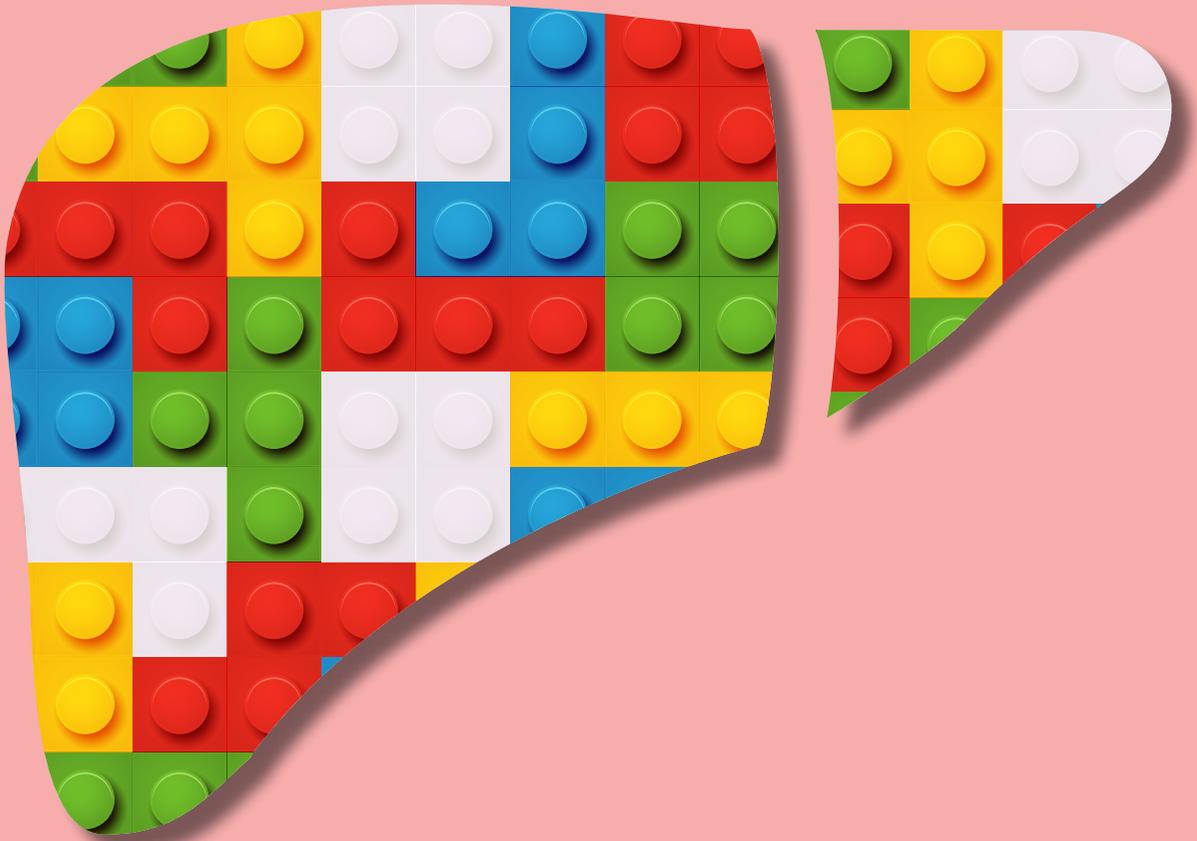


# Referencias

1. Srivastava A, Malik R, Bolia R, *et al.* Prevalence, Clinical Profile, and Outcome of Ascitic Fluid Infection in Children With Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(2):194-199.
2. Shi L, Wu D, Wei L, *et al.* Nosocomial and Community-Acquired Spontaneous Bacterial Peritonitis in patients with liver cirrhosis in China: Comparative Microbiology and Therapeutic Implications. *Sci Rep* 2017; 7:46025.
3. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, *et al.* Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results? *JAMA* 2008;299(10):1166-78.
4. Filik L, Unal S. Clinical and laboratory features of spontaneous bacterial peritonitis. *East Afr Med J* 2004;81:474-9.
5. Singh SK, Poddar U, Mishra R, *et al.* Ascitic fluid infection in children with liver disease: time to change empirical antibiotic policy. *Hepatol Int* 2020;14:138-44.
6. Ghobrial C, Mogahed EA, El-Karakasy H. Routine analysis of ascitic fluid for evidence of infection in children with chronic liver disease: Is it mandatory? *PLoS One* 2018;13(10):e0203808.
7. Komolafe O, Roberts D, Freeman SC, *et al.* Antibiotic prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1(1):CD013125.
8. Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1995;122:595-8.







A decorative border made of colorful LEGO bricks in yellow, green, red, blue, orange, and grey, arranged in a stepped pattern along the top and bottom edges of the page.

MÓDULO IX

# Colestasis



# Nutrición y enfermedad colestásica en lactantes

Alfredo Larrosa Haro, Érika Fabiola Hurtado López,  
María del Carmen Rocío Macías Rosales

---

## Introducción

Las enfermedades hepáticas crónicas asociadas a colestasis (EHCC) que se presentan en los primeros 24 meses de vida incluyen un grupo heterogéneo de entidades nosológicas cuya etiología, diagnóstico, evolución, tratamiento y pronóstico difieren enormemente y hacen que el abordaje diagnóstico y terapéutico de estos pacientes constituya un complejo reto para el clínico (1) (Tabla 1).

La participación del hígado en las diferentes etapas de la nutrición humana incluye la digestión y la absorción a nivel intestinal, el transporte de macro y micronutrientes al hígado, en donde se almacenan o transforman, y finalmente su distribución sistémica como nutrientes básicos o moléculas complejas sintetizadas en los hepatocitos. La complejidad de esta secuencia fisiológica hace que ante la presencia de enfermedad hepática se afecten funciones básicas que se manifiestan de diferentes maneras, algunas de ellas relacionadas al estado nutricional, que se expresan como desnutrición secundaria (2). En este contexto, la desnutrición secundaria en EHCC se puede considerar una complicación inherente asociada al daño hepático avanzado, en muchas ocasiones cirrosis, más que una condición relacionada a una alimentación inadecuada.

## Fisiopatología de la desnutrición secundaria en EHCC

Los pacientes pediátricos con EHCC pueden presentar desnutrición proteico-energética, retraso en el crecimiento, deficiencia de vitaminas liposolubles y osteodistrofia hepática en alrededor del 80% de los casos (1). La ocurrencia de estos eventos durante los primeros 18 meses de vida establece un riesgo importante para el crecimiento y desarrollo para estos pacientes (Tabla 2).

Los factores etiológicos conocidos asociados a desnutrición secundaria en lactantes con EHCC incluyen la malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles por deficiencia



de sales biliares en la luz intestinal, aumento en el gasto energético, desregulación hormonal relacionada a sensibilidad disminuida a la hormona del crecimiento, anemia ferropénica por sangrado gastrointestinal oculto coligado a hipertensión portal y a alteraciones en el metabolismo intermedio (1, 3-5). Aunque se ha reportado disminución en la ingesta energética (6), la deglución de estos niños, al ser alimentados por vía oral a libre demanda, parece similar a la de menores sanos de su misma edad, aunque es insuficiente para cubrir sus necesidades de crecimiento y nutricionales (7, 8). Bajo este enfoque, las múltiples alteraciones nutricias de estos pacientes están más bien

**Tabla 1.** Diagnóstico en 79 pacientes con enfermedad crónica del hígado e hipertensión portal atendidos durante 2004 en la Clínica de Hígado de la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico de Occidente.

Diagnóstico	n	%
Atresia de vías biliares	22	27.8
Hepatitis autoinmune	16	20.3
Síndrome de Alagille	7	8.9
Glucogenosis	6	7.6
Quiste de colédoco	5	6.3
Hepatitis C	3	3.8
Hipertensión portal extrahepática	3	3.8
Enfermedad de Gaucher	3	3.8
Enfermedad de Caroli	3	3.8
Cirrosis criptogénica	2	2.5
Hepatitis neonatal idiopática	2	2.5
Hepatitis B	2	2.5
Esteatohepatitis	2	2.5
Galactosemia	1	1.3
Deficiencia de alfa 1 antitripsina	1	1.3
Tirosinemia	1	1.3

Hurtado-López, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45:451-457.

relacionadas con la magnitud del daño hepático y sus consecuencias metabólicas que con un aporte nutricional insuficiente. Modelos multivariados han permitido predecir el retraso en el crecimiento lineal a partir de pruebas de función hepática como la bilirrubina directa, el tiempo de protrombina y la alanina aminotransferasa, y disminución en las reservas de grasa a partir de la bilirrubina directa, la albúmina y la gamma-glutamil transferasa (1). La densidad mineral ósea y la masa libre de grasa medidas por densitometría son predictoras de la longitud (1). Estos hallazgos establecen la estrecha relación que existe entre el tipo y la magnitud del daño hepático con la afectación del crecimiento y la composición corporal en lactantes con EHCC.

### Diagnóstico del estado nutricional

La desviación del parámetro de normalidad de indicadores del crecimiento lineal, composición corporal, contenido mineral óseo y niveles séricos de vitaminas liposolubles y nutrimentos inorgánicos ha permitido identificar el perfil, tipo y magnitud de la desnutrición secundaria aguda y crónica presente en una proporción elevada en niños con EHCC (Tabla 2). Tanto en la práctica hospitalaria como en la consulta externa, las mediciones antropométricas y el cálculo de indicadores antropométricos realizados secuencialmente de acuerdo con la edad del paciente conforman un sistema práctico para estimar el crecimiento y la composición corporal. Los indicadores de crecimiento más útiles son la longitud y la circunferencia cefálica para la edad. Los indicadores para estimar la composición corporal, grasa y músculo son la circunferencia media del brazo y el pliegue cutáneo tricótipal, con los que es posible calcular las áreas grasa y muscular del brazo, que permiten estimar razonablemente la composición corporal (9). Los indicadores como el índice de masa corporal, el peso para la edad y el peso para la talla tienen poca utilidad, ya que estos pacientes pueden cursar con ascitis, edema distal y hepatoesplenomegalia, que restan valor al peso como indicador de composición corporal (9).

La atresia de vías biliares es la EHCC más frecuente y grave en los lactantes, y la posibilidad de observar longitudinalmente a estos pacientes ha permitido describir la historia natural del retraso en el crecimiento y la pérdida de las reservas de grasa y de la masa muscular, que se deterioran de manera progresiva, acelerada y grave en los primeros 24 meses de vida (8).



**Tabla 2.** Estado nutricional en 21 lactantes con enfermedad hepática crónica colestásica atendidos durante 2004 en la Clínica de Hígado de la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico de Occidente.

	Indicadores antropométricos	< -2 DE		-2 a +2 DE	
		n	(%)	n	(%)
Crecimiento (desnutrición crónica)	Talla para la edad	13	(62)	8	(38)
	Circunferencia cefálica	13	(62)	8	(38)
Composición corporal (desnutrición aguda)	Circunferencia media brazo	15	(71)	5	(29)
	Pliegue cutáneo tricipital	13	(62)	6	(38)
	Área grasa del brazo	15	(71)	6	(29)
	Área muscular del brazo	13	(62)	8	(38)

Hurtado-López, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45:451-457.  
 < -2 DE: Desnutrición. -2 a +2 DE: Estado nutricional dentro de valores normales.

## Tratamiento médico de la enfermedad primaria

Debido a que la desnutrición secundaria aguda y crónica, la osteopenia y el déficit de micronutrientes de los niños con EGCC se relacionan con la alteración en las funciones metabólicas del hígado, en sentido estricto su manejo dependerá del éxito del tratamiento de la enfermedad primaria, que con frecuencia tiene una rápida progresión y empeoramiento (10).

Se han utilizado productos como el ácido ursodeoxicólico, resinas de intercambio aniónico como la colestiramina y la rifampicina con la intención de disminuir o alterar la composición de la reserva de ácidos biliares; sin embargo, la respuesta clínica a estos medicamentos es variable, suele ser insuficiente y sus efectos en la evolución de la enfermedad son limitados (10). El tratamiento oral con ácidos biliares primarios como el ácido cólico puede mejorar la función hepática en pacientes con defectos de la síntesis de ácidos biliares (11).

Algunas enfermedades metabólicas relacionadas con deficiencias enzimáticas como la galactosemia, la intolerancia congénita a la fructosa y la tirosinemia se pueden manejar con dietas específicas que permiten excluir de una manera parcial o completa la molécula o nutriente aso-

ciados al daño hepático. En niños con tirosinemia tipo I, la nitrosinona es un fármaco eficaz en la disminución de los metabolitos tóxicos al hígado y en la mejoría de las manifestaciones clínicas (11).

Otras enfermedades metabólicas como la provocada por almacenamiento de ésteres de colesterol y la enfermedad de Wolman pueden beneficiarse con terapia de reemplazo enzimático. En enfermedades por acumulación de lípidos como la enfermedad de Gaucher tipo 1 y la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, la terapia con miglustat puede mejorar el acúmulo de moléculas lipídicas (11).

## Tratamiento quirúrgico de la enfermedad primaria

La atresia de vías biliares es la EHCC más frecuente y grave en lactantes. El procedimiento más exitoso para modificar su historia natural y la de la desnutrición asociada es la portoenteroanastomosis u operación de Kasai (12, 13). En esta cirugía se resecan las vías biliares remanentes y se realiza una anastomosis en "y de Roux" desde el hígado hasta el yeyuno, lo que permite el drenaje de bilis, la disminución o supresión de la ictericia. El resultado más importante de esta intervención es que al aumentar la supervivencia retrasa el proceso de fibrosis y cirrosis; en la mayoría de los casos exitosos se puede considerar un procedimiento



paliativo, que retrasa el momento del trasplante hepático y facilita el crecimiento y desarrollo. Además de la edad temprana en el diagnóstico y la realización de la cirugía, que han sido los predictores de triunfo más reconocidos, la habilidad y abordaje quirúrgico en los centros especializados, indicadores bioquímicos y de imagen han permitido mejorar gradualmente la respuesta exitosa de la operación de Kasai, a lo que seguramente se sumará en un futuro próximo el uso de nuevos fármacos en proceso de estudio (12).

El desenlace en el crecimiento y composición corporal posterior al trasplante hepático es claramente de mejoría debido a que se normaliza la función hepática, revierten las alteraciones metabólicas y los pacientes regresan a una dieta normal. Sin embargo, en un porcentaje de casos no es posible recuperar el carril genético de crecimiento. Las alteraciones en el estado de nutrición identificadas en el periodo posterior al trasplante como talla baja, sarcopenia u osteopenia se debieran considerar un problema originado desde el inicio de la enfermedad primaria y no como consecuencia del trasplante (14). Una proporción de los niños tiene incremento en su adiposidad posterior al trasplante, lo que podría relacionarse con el uso de corticosteroides en el postoperatorio, aunque también con el periodo adaptativo que tienen algunos menores después de un episodio de desnutrición grave.

## Intervención nutricia

Aunque la mejoría o resolución definitiva de los trastornos del estado de nutrición solo se puede conseguir con el tratamiento de la enfermedad primaria, como se ha observado en los casos exitosos de pacientes con cirugía de Kasai o trasplante hepático, desde hace varias décadas se han realizado intentos de mejorar la condición nutricia de estos pacientes (15, 16). Los protocolos de abordaje nutricional que se utilizan por la mayor parte de los grupos que manejan lactantes con EHCC incluyen el aumento de la densidad energética de la dieta con la adición de polímeros de glucosa, aceite vegetal o cereales a su fórmula, lo que permite un incremento a partir de una concentración de 0.7 kcal/mL hasta 1kcal/mL (16-18). El empleo de triglicéridos de cadena media (lípidos que no requieren sales biliares para su digestión y absorción) en sustitución de aproximadamente el 50% de grasas de la fórmula, probablemente sea la intervención más exitosa para contrarrestar el déficit de energía por la malabsorción de grasas presente en la

colestasis (19). La utilización de aminoácidos de cadena ramificada, particularmente leucina, cuyos requerimientos se incrementan probablemente para el proceso de reparación hepática, ha mostrado su utilidad en la mejoría del aminograma de los pacientes con EHCC que suele estar mayormente alterado (20).

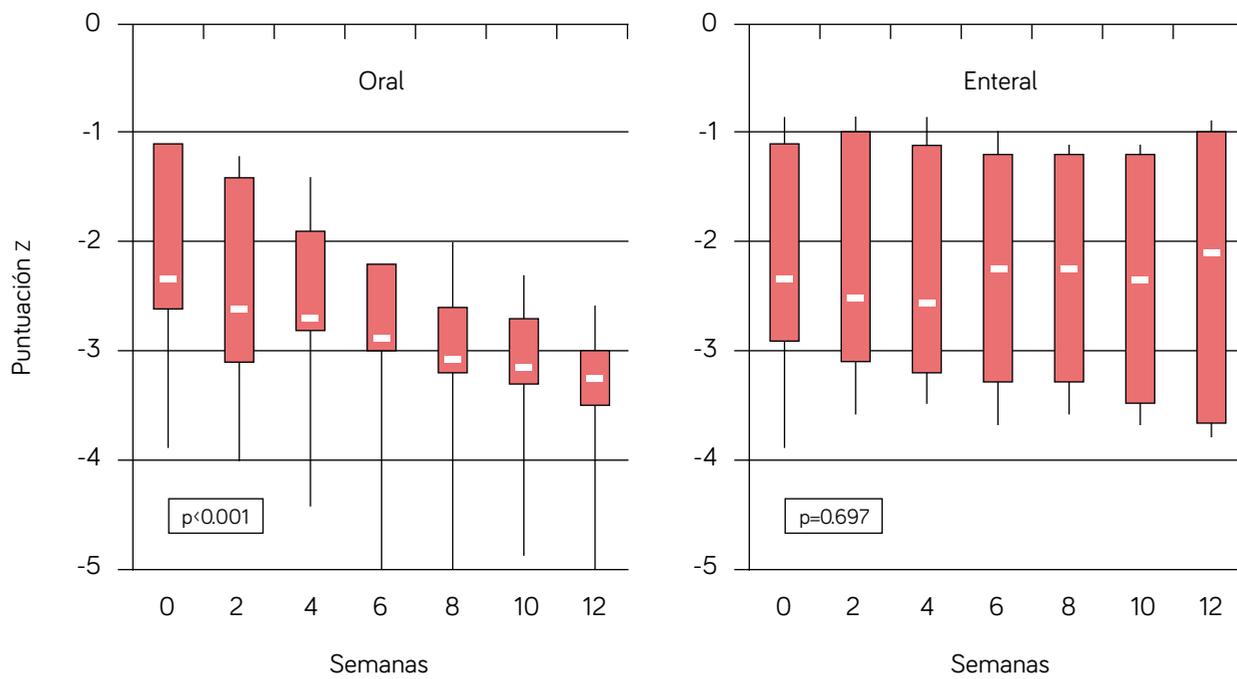
Existe información controversial respecto a la cantidad de energía que es capaz de ingerir espontáneamente un paciente de edad menor a 24 meses con EHCC (8, 16, 17). Algunos estudios han demostrado que la ingestión de energía es similar a la de controles sanos, pero insuficiente para cubrir sus requerimientos para mantener el crecimiento (8, 9). Una alternativa para incrementar el aporte de energía, macro y micronutrientes es la administración de fórmulas fortificadas en energía y con nutrientes especiales como los triglicéridos de cadena media administrados en infusión continua por medio de una sonda nasogástrica para conseguir un aporte del 140% de los requerimientos para la edad del niño (8). Los resultados de este tipo de intervención son que se puede detener, no mejorar, el deterioro progresivo en indicadores como longitud y área muscular del brazo para la edad, y mejorar otros como reserva de grasa estimada por el área grasa del brazo (Figuras 1 y 2). Esta opción de nutrición enteral se podría indicar en pacientes en los que existe una alternativa factible realista de recibir un trasplante hepático a corto o mediano plazo; en el primer caso se puede realizar en el hospital con una técnica continua durante 24 horas y en el segundo con una técnica ciclada en el domicilio con un periodo generalmente nocturno de seis a ocho horas de interrupción del conocimiento para descanso de los cuidadores y del paciente.

## Retos y perspectivas

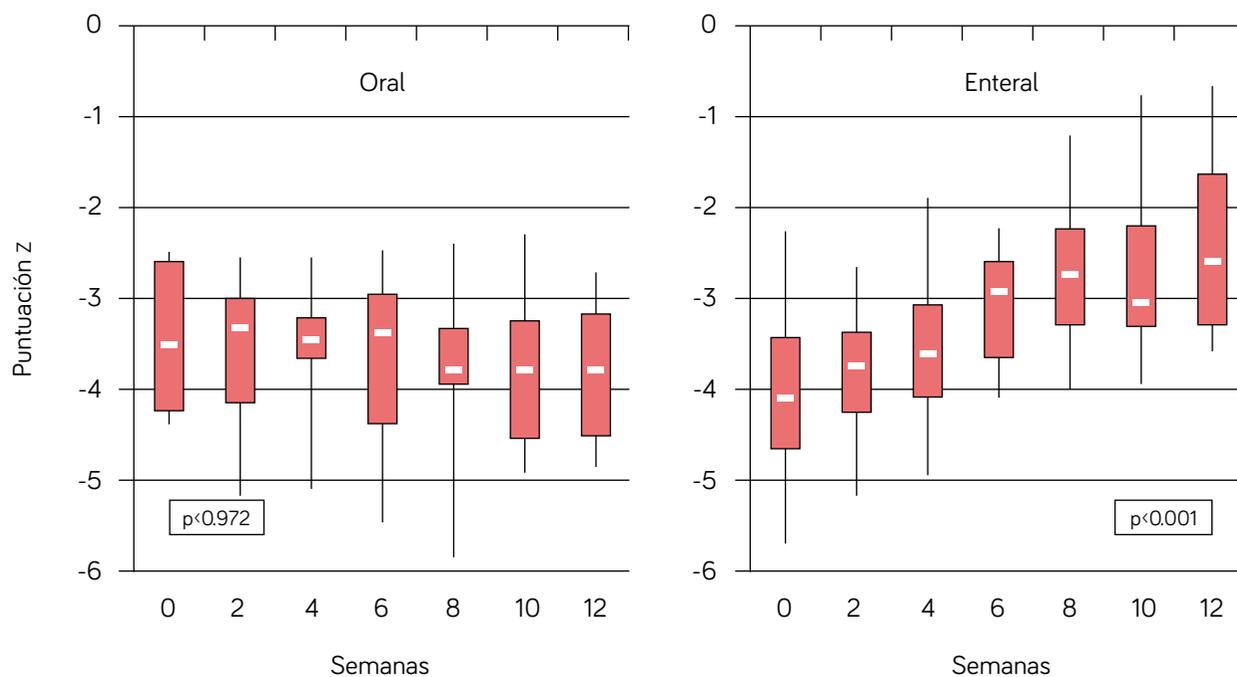
Debido a que la desnutrición como complicación de lactantes con EHCC es inherente a la enfermedad primaria, el trabajo dirigido al tratamiento médico, diagnóstico e intervención en los casos quirúrgicos, y a un protocolo de intervención nutricional sistemática de prevención primaria, secundaria y terciaria, permitirá mejorar o resolver algunos de estos problemas que son determinantes en el crecimiento, desarrollo y calidad de vida de los niños.



**Figura 1.** Puntuación Z del pliegue cutáneo tricípital en 15 pacientes con atresia de vías biliares manejados durante 12 semanas con una fórmula semielemental con triglicéridos de cadena media por vías oral y enteral. Los datos se presentan como medianas, rango intercuartilar y valores extremos. Comparación con prueba de Friedman.



**Figura 2.** Puntuación Z de la longitud para la edad en 15 pacientes con atresia de vías biliares manejados durante 12 semanas con una fórmula semielemental con triglicéridos de cadena media por vías oral y enteral. Los datos se presentan como medianas, rango intercuartilar y valores extremos. Comparación con prueba de Friedman (ref. 8).



# Referencias

1. Hurtado-López EF, Larrosa-Haro A, Vásquez-Garibay E, *et al.* Liver function tests predict the nutritional status evaluated by arm anthropometrical indicators. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:451-7.
2. Larrosa-Haro A, Hurtado-López EF, Macías-Rosales R, *et al.* Liver damage severity evaluated by liver function tests and the nutritional status estimated by anthropometric indicators. En: Preedy VR, Handbook of Anthropometry: Physical Measures of Human Form in Health and Disease. Springer, Londres 2010. p 2291.
3. Socha P, Skorupa E, Pawlowska J, *et al.* beta-Carotene deficiency in cholestatic liver disease of childhood is caused by beta-carotene malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51:106-9.
4. Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA, *et al.* Childhood Liver Disease Research Education Network (Children). Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia. *Pediatrics*. 2012; 130:607-4.
5. Weisdorf SA, Freese DK, Fath JJ, *et al.* Amino acid abnormalities in infants with extrahepatic biliary atresia and cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:860-64.
6. Sheperd RW. Malnutrition in children with chronic liver disease accepted for liver transplantation: clinical profile and effect on outcome. *J Pediatr Child Health* 1991; 27:295-9.
7. Larrosa-Haro A, Fernández-Fonseca BA, Chávez-Palencia C, *et al.* Ingestión de energía, macronutrientos, nutrientes inorgánicos y vitaminas en lactantes con enfermedad hepática crónica. *Rev Gastroenterol Mex* 2009; 74 (Supl 2):71.
8. Macías-Rosales R, Larrosa-Haro A, Ortiz-Gabriel G, *et al.* Effectiveness of enteral versus oral nutrition with a medium-chain triglyceride formula to prevent malnutrition and growth impairment in infants with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:101-9.
9. Hurtado-López EF, Vásquez-Garibay EM, Trujillo X, *et al.* Body composition predicts growth in infants and toddlers with chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65:117-9.



10. Kriegermeier A, Green R. Pediatric cholestatic liver disease: review of bile acid metabolism and discussion of current and emerging therapies. *Front Med* 2020; 7:149.
11. Catzola A, Vajro P. Management options for cholestatic liver disease in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11:1019-30.
12. Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, *et al.* Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: Advances and future challenges. *J Hepatol* 2016; 65:631-42.
13. Yang J, Gao W, Zhan J, Feng J. Kasai procedure improves nutritional status and decreases transplantation-associated complications. *Pediatr Surg Int* 2018; 34:387-93.
14. Giusto M, Lattanzi B, Di Gregorio V, *et al.* Changes in nutritional status after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20:10682-90.
15. Shepherd RW, Chin SE, Cleghorn GJ, *et al.* Malnutrition in children with chronic liver disease accepted for liver transplantation: clinical profile and effect on outcome. *J Paediatr Child Health* 1991; 27:295-9.
16. Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, *et al.* The nature of malnutrition in children with end-stage liver disease awaiting orthotopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:164-8.
17. Ramaccioni V, Soriano HE, Arumugam R, *et al.* Nutritional aspects of chronic liver disease and liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:361--7.
18. Stephenson GR, Moretti EW, El-Moalem H, *et al.* Malnutrition in liver transplant patients: preoperative subjective global assessment is predictive of outcome after liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72:666-70,
19. Raphael BP. Nutritional management in cholestatic liver disease. In: Koletzko B, *et al.* (Eds): *Pediatric Nutrition in Practice. World Rev Nutr Diet.* Basel, Karger, 2015, vol 113, pp 178-81.
20. Tajiri K, Shimizu Y. Branched-chain amino acids in liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018; 3:1-11.



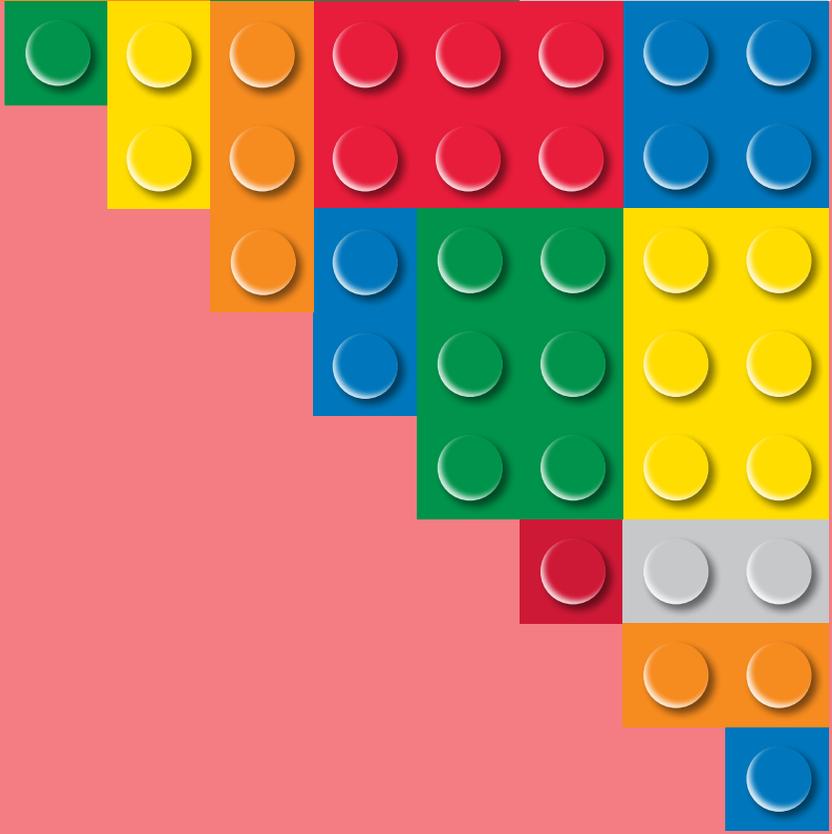
*Complicaciones de la cirrosis hepática en pediatría.*

Se terminó de editar en septiembre de 2021

en los talleres de ARQUITÓNICA

Calle Eclipse 2685, Col. Jardines del Bosque

Guadalajara, Jalisco, México



ISBN 978-607-99125-5-0



9 786079 912550