



RECUPERACIÓN DE TALLA POST-TRASPLANTE (CATCH-UP) EN NIÑOS CON  
TRASPLANTE HEPÁTICO, FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL, 2009 - 2018

Erika Johanna Salamanca Infante

Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de  
Médica pediatra

Bogotá - Colombia

2023

RECUPERACIÓN DE TALLA POST-TRASPLANTE (CATCH-UP) EN NIÑOS CON  
TRASPLANTE HEPÁTICO, FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL, 2009 - 2018

Autor

Erika Johanna Salamanca Infante

Tutores

Mónica Fernández (ORCID ID: 0000-0002-3874-3964)

Daniel Alejandro Buitrago Medina (ORCID ID: 0000-0001-9460-4224)

Escuela de medicina y ciencias de la salud

Pediatría

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2023

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario.

Dependencia: Escuela de medicina y ciencias de la salud

Título de la investigación: Recuperación de talla post-trasplante (catch-up) en niños llevados a trasplante hepático, en la fundación cardiointantil, periodo 2009 – 2018.

Instituciones participantes: Fundación Cardiointantil -Instituto de Cardiología de Bogotá

Tipo de investigación: Estudio descriptivo de una cohorte retrospectiva

Investigador principal: Erika Johanna Salamanca Infante

Investigadores asociados: Ana María Acevedo, Maira Urueña, Jairo Rivera

Asesor clínico o temático: Mónica Fernández

Asesor metodológico: Daniel Buitrago

## Contenido

1.	Introducción	8
2.	Marco Teórico	11
3.	Pregunta de investigación	29
4.	Objetivos	30
4.1	<i>Objetivo general</i>	30
4.2	<i>Objetivos específicos</i>	30
5.	Hipótesis	31
6.	Metodología	32
6.1	<i>Tipo y diseño de estudio</i>	32
6.2	<i>Población y muestra</i>	32
6.3	<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	32
6.3.1	<i>Criterios de inclusión:</i>	32
6.3.2	<i>Criterios de exclusión:</i>	32
6.4	<i>Tamaño de muestra y muestreo</i>	33
6.5	<i>Definición de variables</i>	33
6.5.1	Operacionalización de variables	34
6.6	<i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	40
6.7	<i>Plan análisis de datos</i>	42
6.8	<i>Alcances y límites de la investigación</i>	43

7. Aspectos éticos	44
8. Administración del proyecto	45
<i>8.1 Presupuesto</i>	45
<i>8.2 Cronograma</i>	46
9. Resultados	48
10. Discusión	55
11. Conclusiones	59
12. Referencias	60

## Resumen

**Introducción:** El hígado, centro del eje hormona del crecimiento (HC)/factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) al afectarse desencadena resistencia a la hormona de crecimiento, altera el metabolismo y afecta el crecimiento. El trasplante hepático busca impactar este crecimiento lineal.

**Objetivo:** Describir la recuperación de talla en niños de 0 meses-18 años trasplantados en Fundación Cardioinfantil entre 2009-2018.

**Métodos:** Estudio descriptivo de cohorte retrospectiva en pacientes de 0 meses-18 años trasplantados en Fundación Cardioinfantil, entre octubre 2009-diciembre 2018.

**Resultados:** El sexo femenino predominó con 56.2% (n=41), la mediana de la edad al diagnóstico fue 0,7 años (RIQ 0,44 – 3,5) y al trasplante fue 3,67 años (M:1,05 RIQ: 0,7 a 17,3) años. La mayoría de complicaciones fue a los 3 meses en el 65.2% (n=47), más frecuentemente la biliar. Las medias de talla mostraron diferencia significativa al año (p=0,003) y 2 años (p=0,000) del trasplante. Hubo catch-up en estos dos momentos en el 36,1% (n=26) y 34,7% (n=25), respectivamente.

**Conclusiones:** Los niños trasplantados presentan tendencia positiva de crecimiento. El catch-up ocurre en menos del 40% al año y 2 años del trasplante. El sexo, la etiología del trasplante, la edad del diagnóstico y trasplante, el estado nutricional y la función hepática no se asociaron con talla baja pretrasplante.

**Palabras clave:** Talla, trasplante hepático, crecimiento compensatorio, pediátrico, enfermedad hepática etapa terminal.

## Abstract

**Introduction:** The liver has a key role within the somatotropic axis. When it is affected, growth hormone resistance might be triggered with consequent growth impairment. Liver transplantation seeks to impact linear growth

**Objective:** To describe the recovery of height in children from 0 to 18 years transplanted in Fundación Cardioinfantil between 2009-2018.

**Methods:** Descriptive retrospective cohort study in patients from 0 months to 18 years who underwent liver transplant in Fundación Cardioinfantil, between October of 2009 and December of 2018.

**Results:** Females 56.2% (n=41), diagnosis average age was 0.7 years (RIQ 0,44 – 3,5) and 3,67 (M:1,05 RIQ: 0,7 a 17,3) years at transplant. The majority of the complications were present at 3 months 65.2% (n=47), most frequently biliary. Height showed a significant difference at 12 (p=0,003) and 24 months (p=0,000) with respect to the pretreatment moment. Catch-up presented in 36,1% (n=26) and 34,7% (n=25), at 12 and 24 months, respectively.

**Conclusion:** Sex, liver failure etiology, age at diagnosis and at transplant, nutritional status and liver function were not associated with pre-transplant short stature. Transplanted children have a positive growth trend. However, catch-up occurs in less than 40% after 2 years of the intervention.

**Key words:** height, liver transplant, catch-up growth, pediatric, end stage liver disease.

## 1. Introducción

### *1.1 Planteamiento del problema*

El crecimiento es un indicador importante de la salud de los niños que está relacionado con mejores resultados funcionales y mejora su calidad de vida. La mayoría de los niños con enfermedad hepática cursan con retraso del crecimiento, lo que se asocia a mayor morbilidad. (2,3). El hígado juega un papel importante en el crecimiento infantil, siendo el órgano central en el eje de la hormona del crecimiento (HC)/factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) que al afectarse, desencadena resistencia a la hormona de crecimiento, induciendo alteración del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, lo que impacta negativamente en el crecimiento lineal de estos niños.(2-4).

Usualmente, la tasa de crecimiento se reestablece hacia los 6-24 meses pos trasplante, sin embargo, esta recuperación puede no ocurrir o presentarse en menor medida. Un diagnóstico y manejo oportuno de la condición que afecta el crecimiento lineal puede conllevar a menor afectación de la talla final y a su vez de la calidad de vida, por lo que es fundamental conocer los patrones de crecimiento en estos niños. (1,5,7)

Lo anterior, respaldado en estudios que describen el impacto significativo de la talla en la calidad de vida de los niños y sus familias, tal como se observa en un estudio realizado en Francia por Laura G González Briceño et al, en el que describen una asociación significativa entre una talla baja severa ( $< 2,5$  DE) y el deterioro en la calidad de vida de los niños en términos de funcionamiento escolar, social y general; así como el deterioro en la calidad de vida de los padres, principalmente en el ámbito del funcionamiento social .(8)



Hallazgos similares son descritos en un estudio realizado por Neuza Silva et al en el continente europeo, en el que reportan una mejor calidad de vida en niños con talla normal posterior a recibir tratamiento en comparación con niños no tratados con talla baja. Lo anterior asociado con una mejor calidad de vida en los padres y menor estrés en los cuidadores.(9)

### *1.2 Justificación*

En los niños con enfermedad hepática y retraso en el crecimiento, se espera que la talla baja mejore después del trasplante de hígado, a medida que los niveles de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 vuelvan a la normalidad y el estado nutricional mejore (1,7)

Teniendo en cuenta esto, dentro de los objetivos del trasplante se encuentra la recuperación del crecimiento. Por tal razón, resulta importante evaluar el estado de crecimiento durante la evaluación del pre-trasplante pues además de que se ha descrito que los pacientes con bajo peso y alteración del crecimiento tienen un mayor riesgo quirúrgico, el conocer el estado de crecimiento pre-trasplante permitirá determinar el impacto real de la intervención quirúrgica en el compromiso de la talla. (2,6)

En la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, desde octubre de 2007 a abril de 2020, se han realizado 188 trasplantes pediátricos de hígado, de los cuales 135 han sido con donante vivo. A estos pacientes se les realizó un seguimiento multidisciplinario, con una continuidad de acuerdo con el tiempo de trasplante y las complicaciones asociadas. Por el aumento exponencial de la población pediátrica trasplantada en la institución y los hallazgos observados en el comportamiento del crecimiento lineal durante el seguimiento clínico, surge la necesidad de analizar el restablecimiento del crecimiento de la población pediátrica trasplantada

con el fin de realizar un diagnóstico oportuno e intervención temprana, mejorando así su calidad de vida.

## 2. Marco Teórico

### 2.1 Generalidades

Los problemas hepáticos en la población pediátrica podrían ser causantes de cirrosis hepática, amenazando el estado de salud y la esperanza de vida de los niños afectados. (2)

Existe una estrategia terapéutica efectiva que es el trasplante de hígado, el cual ha sido una opción de tratamiento definitivo para pacientes con enfermedad hepática terminal. Los injertos de hígado de donantes cadavéricos están lejos de estar disponibles, con tiempos de espera muy altos, por lo que el trasplante con donante vivo resulta ser una opción que reemplaza el trasplante de órgano cadavérico. Con el desarrollo de las habilidades quirúrgicas, el trasplante de hígado con donante vivo se ha convertido en la opción más útil para tratar a los niños con enfermedades hepáticas en etapa terminal (2).

#### 2.1.1. Aproximaciones

El trasplante hepático es uno de los grandes logros de la medicina en la segunda mitad del siglo XX. Los pacientes pediátricos fueron un gran reto quirúrgico, dado a su labilidad y su estado clínico al momento del trasplante. Cabe resaltar que, desde que se realizó el primer trasplante exitoso en un paciente pediátrico en 1967 por Starzl et col, los resultados de supervivencia y complicaciones han mejorado significativamente, debido al perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, la mejor preservación de los injertos, el cuidado postoperatorio y la terapia inmunosupresora (3).

Actualmente, entre el 10 a 15% de todos los trasplantes de hígado realizados en el mundo se llevan a cabo en pacientes menores de 18 años. El trasplante se ha considerado una terapia

efectiva y ampliamente aceptada para el tratamiento definitivo de enfermedades hepáticas en etapa terminal en lactantes y niños (3).

### *2.1.2 Etiología y diagnóstico*

En la población pediátrica, la atresia de vías biliares corresponde aproximadamente al 40- 60% del total de los casos de colestasis hepática, seguida de las hepatitis fulminantes (15%) y las enfermedades metabólicas (10%) (3).

Una vez establecida la enfermedad hepática terminal, los lactantes y niños en edad preescolar habitualmente tienen un curso rápido y fatal de la enfermedad. Por lo que realizar el abordaje diagnóstico de la hepatopatía y establecer el riesgo de un desenlace fatal y su pronóstico, permitirán determinar el momento ideal para la realización de un trasplante hepático. (4).

Según el registro de Estudios de trasplante hepático pediátrico (Studies for Pediatric Liver Transplantation, SPLIT), la condición clínica más frecuente previa al trasplante es la falla en la función de síntesis hepática (61.2%), seguida por la ictericia progresiva (51.2%), falla en el crecimiento (35%), ascitis (37.8%), hipertensión portal con sangrado (20.1%), encefalopatía hepática (18.9%), prurito intratable (14.7%), elevación de la creatinina (6.7%) y peritonitis espontánea bacteriana (4.5%) (10).

### *2.1.3. Criterios de elegibilidad*

Ante la presencia de cirrosis hepática progresiva, dentro de los criterios para la elección del trasplante hepático se encuentran, la clínica de hipertensión portal con ascitis, esplenomegalia y hemorragia de vías digestivas, la falla en el crecimiento y desarrollo, la desnutrición, la

alteración de la función de la síntesis hepática, manifestada por alargamiento del tiempo de protrombina, hipoalbuminemia e hiperamonemia, entre otros, y la incapacidad para controlar la enfermedad con tratamiento médico o quirúrgico, con expectativa de vida menor de uno a dos años (4).

Las condiciones que impiden la realización de un trasplante hepático en niños son: la existencia de una enfermedad infecciosa grave no controlada, infección sintomática por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasia extra hepática y afectación neurológica significativa irreversible. (3,4).

#### *2.1.4. Seguimiento y complicaciones*

Los pacientes con trasplante de hígado requieren de forma permanente un seguimiento estrecho multidisciplinario en el cual se realiza seguimiento mensual clínico y paraclínico.

Durante el seguimiento posterior al trasplante pueden desarrollarse diferentes complicaciones generales y del injerto, que generalmente siguen un patrón de aparición relacionado con el tiempo transcurrido desde el trasplante. Todas estas son distintas y requieren medidas preventivas y tratamientos diferentes (3,4).

#### *2.1.5. En Colombia*

En el 2015, 265 trasplantes de hígado se realizaron en Colombia (América del Sur). El 88% de estos fueron con un donante cadavérico (donantes con muerte cerebral) y el 12% con un donante vivo. El 66.7% de los trasplantes de donantes vivos se realizaron en niños menores de un año. Estas cifras han ido en aumento debido a una mayor experiencia clínica y quirúrgica en esta área.

Salinas C. et col, entre el 2007 al 2017 en la Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia, hicieron un análisis descriptivo y de supervivencia según el donante (vivo o cadavérico) a los seis meses, al año y a los cinco años. El estudio mostró un aumento de la supervivencia global, del 85,7% a los seis meses, del 83% al año y del 81,1% a los cinco años. En el 2014, la supervivencia del trasplante de donante vivo a un año fue mayor que la supervivencia del trasplante de donante cadavérico en todo el grupo de pacientes ( $p=0.007$ ). Las complicaciones biliares fueron las más prevalentes en el 32% de los casos, un porcentaje que, aunque es alto, es similar a otros grupos. Las complicaciones vasculares estuvieron presentes en el 1% de los casos y las complicaciones venosas en el 8%. La incidencia de rechazo celular agudo fue del 29%, principalmente durante el primer año después del trasplante. El 3% de los pacientes requirieron re-trasplante.

## *2.2 Crecimiento en pacientes con trasplante de hígado*

El hígado es el órgano central en el eje de la hormona del crecimiento (GH)/factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), eje clave en el crecimiento durante la edad pediátrica. Adicionalmente a esto, han sido recientemente descritos otros mecanismos responsables del crecimiento longitudinal de los niños que se centran en la condrogénesis de la placa de crecimiento y se subdividen en defectos primarios y secundarios de la placa de crecimiento. Dentro de los defectos primarios se describen alteraciones en funciones paracrinas, en secreción de matriz extracelular del cartílago o en vías intracelulares del cartílago y dentro de los defectos secundarios de la placa de crecimiento se encuentran alteraciones nutricionales, alteración de señales endocrinas, de citoquinas proinflamatorias, líquido extracelular y factores físicos (11).

Además del claro rol que cumple el eje GH/IGF-1, existen otras hormonas que influyen en el crecimiento lineal del niño como las hormonas tiroideas, los esteroides sexuales y glucocorticoides, los cuales tienen efecto directo sobre la placa de crecimiento. Los glucocorticoides inhiben la proliferación endocondral y adicionalmente inhiben la producción TSH y hormona de crecimiento. Los estrógenos aceleran la pérdida de células progenitoras y con esto ocasiona la senescencia de la placa de crecimiento y las citoquinas proinflamatorias como el TNF, IL-6 e IL-beta, tienen también, un efecto negativo sobre el crecimiento (11).

La cirrosis hepática causa resistencia a la hormona de crecimiento, induciendo así a la alteración del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas (1,5,7). Además, el retraso del crecimiento de estos pacientes es consecuencia de la enfermedad hepática crónica durante la infancia, debido a la ingesta inadecuada de nutrientes asociada a anorexia, náuseas y vómitos. También a la absorción inadecuada relacionada con colestasis y enteropatía portal, al aumento de los requerimientos energéticos, el equilibrio anormal de nitrógeno y las alteraciones del eje de la hormona de crecimiento. (1,5)

### 2.2.1. Catch-up

El “catch-up” se define como el período de rápido crecimiento lineal de los niños, precedido de un período de inhibición del crecimiento, que conlleva finalmente a su línea de crecimiento original (4,6).

Estudios describen que durante el periodo pretrasplante, algunos pacientes hacen un crecimiento compensatorio evidente, mientras que otros se deterioran. El catch-up observado en aquellos pacientes podría deberse a las diversas medidas implementadas inherentes al programa de seguimiento, logrando que algunos pacientes alcancen un estado nutricional adecuado y libre

de complicaciones infecciosas y metabólicas, para lograr un crecimiento compensatorio incluso antes del trasplante (5,6).

### 2.2.2. Crecimiento en el periodo pos-trasplante

El crecimiento físico constituye un reflejo de la evolución general del niño, de su estado de salud y del funcionamiento hepático y demás variables que intervienen en su seguimiento.(5)

El crecimiento en los niños trasplantados a temprana edad y su ganancia más rápida de talla, puede atribuirse a la tasa de crecimiento lineal de las placas de crecimiento, la tasa de proliferación de condrocitos y el número de células en cada zona de la placa de crecimiento que es mayor en comparación con los niños de mayor edad. (1,12)

Estos parámetros de la placa de crecimiento disminuyen con la edad, al eliminarse el agente causal que frena o detiene el proceso. Hay un crecimiento más rápido a edades más tempranas, mientras que la velocidad de crecimiento disminuye a edades más tardías. Este fenómeno, conocido también como "senescencia de la placa de crecimiento", al tener un manejo oportuno, no causará alteración de la talla final (1,12).

Es esperado que el retraso del crecimiento mejore después del trasplante de un hígado cirrótico, a medida que los niveles de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 vuelven a la normalidad y el estado nutricional mejora. Usualmente se ha descrito que el restablecimiento de la tasa de crecimiento se logra hacia los 6-24 meses post-trasplante (1,7)

Referente a la función hepática, medida a través de los biomarcadores de albúmina, alanino transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), gamma



glutamil transferasa (GGT), y bilirrubina total, se ha demostrado que normaliza lentamente y la fosfatasa alcalina tiende a aumentar (1).

Los niños con retraso severo en el crecimiento, previo al trasplante tienen menos probabilidades de alcanzar percentiles de crecimiento normales después del trasplante, lo que subraya la importancia de un crecimiento y estado nutricional adecuados previo al trasplante. Por esta razón, es importante prestar una mayor atención a la optimización de la nutrición y preservación de la masa muscular, ya que podrían tener un impacto positivo en el crecimiento posterior al trasplante (7).

Tal como ha sido descrito por otros autores, los pacientes con atresia de vías biliares, alcanzan una estatura en el percentil 50 al término de tres años posteriores al trasplante. Ellos tardan aproximadamente dos años en recuperar el déficit de estatura que presentan al momento del trasplante, sin evidenciarse deterioro de las desviaciones estándar de talla durante el seguimiento, creciendo a una velocidad normal o alta (5).

Por el contrario, los pacientes con cirrosis autoinmune no muestran crecimiento compensatorio, pues se entiende que la naturaleza de la enfermedad es diferente, estuvieron enfermos durante un periodo de tiempo prolongado, tuvieron numerosos episodios de actividad autoinmune, requiriendo así tratamientos prolongados con inmunosupresores y esteroides (5).

En los casos de insuficiencia hepática aguda, en los que no se espera un retraso significativo del crecimiento al momento del trasplante, se ha observado que el crecimiento posterior al trasplante continúa sin interrupción evidente (1).

### *2.2.3 Factores que intervienen en el crecimiento durante el pos-trasplante*

Existen diferentes factores que podrían intervenir en el crecimiento postrasplante, afectando los efectos beneficiosos de la función hepática, como el uso de medicamentos inmunosupresores (especialmente las dosis altas o prolongadas de corticosteroides), la disfunción del injerto que puede reducir la tasa de crecimiento después del trasplante, patologías concomitantes, la edad al momento del trasplante, la adherencia al manejo médico y el aporte calórico recibido (3,4,13).

Los análisis de los factores que afectan el crecimiento lineal después del trasplante en el grupo de edad puberal están limitados por tamaños de muestra relativamente pequeños y una amplia distribución de la edad al trasplante, la enfermedad primaria y el estado de resultado (7).

El retraso en la pubertad tiene un efecto negativo en el logro de la estatura final adulta. El estudio Mohammad, S. et col, muestra que la pubertad se retrasó en ambos sexos y en todas las edades en el 60% de los jóvenes de 16-18 años. Viner informó previamente un retraso de la pubertad de 3-5 años en los receptores de trasplante de hígado (7).

Viner RM, et col, en un análisis de niños pre púberes sometidos a trasplante de hígado (n = 1143), describen dentro de los factores de riesgo para la alteración del crecimiento lineal, la exposición prolongada a esteroides, percentiles de peso más bajos al momento del trasplante, deterioro del crecimiento lineal antes del trasplante y enfermedad metabólica como diagnósticos principales. Se observó que los pacientes con deterioro del crecimiento lineal en el trasplante tenían riesgo de retraso del crecimiento hasta 5 años después del trasplante (7).

Loeb, N. y col analizaron el peso y la talla de 119 pacientes sometidos a trasplante hepático donde observaron que al igual que la talla que sufre un aumento significativo durante los primeros 2 años postrasplante, el peso también aumenta significativamente durante esos primeros 2 años y posteriormente alcanza una meseta con aumentos no significativos del mismo.

Concluyeron que solo peso y talla en el momento del trasplante fueron predictores significativos del crecimiento a largo plazo; y de estos dos, solo la talla al momento del trasplante fue predictor independiente de la talla en el postrasplante. (14).

#### *2.2.4 Acerca del uso de esteroides*

Se ha documentado previamente la asociación entre el uso prolongado de esteroides y la alteración del crecimiento (15). Los protocolos actuales de inmunosupresión sugieren la eliminación de esteroides entre 6 y 18 meses después del trasplante y se ha logrado la disminución de la exposición a esteroides durante este periodo a pesar de su requerimiento continuo en el tratamiento del rechazo o la enfermedad hepática autoinmune. (7,16)

El estudio de Mohammad, S. et col, respalda que el uso de protocolos de abstinencia de esteroides más agresivos o regímenes sin esteroides en el trasplante de hígado pediátrico han demostrado mejorar el crecimiento lineal, los efectos nocivos de los corticosteroides sobre la formación de hueso y la liberación de la hormona del crecimiento (7).

Por otra parte, los pacientes que reciben esteroides por un tiempo prolongado también pueden tener disfunción crónica del injerto que contribuye al deterioro del crecimiento lineal. La albúmina baja y la GGT elevada se incluyen como marcadores de la función del injerto después del trasplante y se asociaron significativamente con un crecimiento alterado al año posterior al trasplante, pero perdieron importancia en el seguimiento posterior (7).

Reding et al. investigaron el efecto de los esteroides sobre el crecimiento post trasplante, comparando a los pacientes que recibieron tacrolimus y basiliximab (sin esteroides) con los pacientes que habían recibido previamente tacrolimus y esteroides, evidenciando que el crecimiento posterior al trasplante fue mejor en el grupo libre de esteroides (1).

Saito y col. mostraron una correlación negativa entre la dosis total de esteroides y el número de tratamientos con pulsos de esteroides, con el crecimiento en 51 pacientes con atresia biliar después del trasplante (1).

Scheenstra y col. mostraron que, aunque todos sus pacientes recibieron esteroides después del trasplante, el 50% de los pacientes alcanzaron la talla esperada en los primeros 2 años. Sin embargo, hay publicaciones que informan que el crecimiento no se acelera con la interrupción de los esteroides después de 6 meses o 1 año (1).

Por otra parte, varios estudios han demostrado que el tipo de inmunosupresión, el género, el tipo de trasplante, las complicaciones quirúrgicas posteriores al trasplante y la presencia de tumor en el explante no tienen ningún efecto sobre el crecimiento (1).

#### *2.2.5 Acerca del uso de Everolimus*

Existe poca información acerca de su efecto en el crecimiento de los niños con trasplante hepático. Heiko Billing y col. compararon el crecimiento a un término de dos años del trasplante en dos grupos de niños trasplantados sometidos a terapia con everolimus vs micofenolato de mofetilo (MMF) sin exposición a esteroides. Observaron una disminución de la talla a los 2 años postrasplante en el grupo de tratamiento con everolimus, sin embargo, asociado a una disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG) por lo que, al considerar este un factor confusor, no fue posible concluir que el uso de everolimus se asociara con menor ganancia de talla al compararse con MMF (17).

#### *2.2.6. Calidad de vida*

Los pacientes sometidos a trasplante de hígado tienen puntajes de calidad de vida más bajos, particularmente con respecto a las emociones y el rendimiento escolar, en comparación con los controles sanos. El estado de ánimo, los sentimientos de bienestar y la autoestima mejoran en los niños con baja estatura que reciben un tratamiento exitoso con la hormona del crecimiento. Una mejor talla adulta final puede optimizar el estado de salud y ser un determinante importante para mejorar los resultados a largo plazo (7).

Cabe resaltar que el apoyo nutricional en el periodo pretrasplante, el tiempo de espera al momento del trasplante, la prevención del deterioro del crecimiento lineal y el destete temprano de los esteroides después del trasplante son estrategias importantes para evitar la alteración del crecimiento lineal (7).

### *2.3 Estado del arte:*

Debido a los diferentes pacientes sometidos a trasplante, los diferentes tipos de trasplante y los diferentes grupos de edad, varios estudios han sugerido que una amplia gama de factores influye o no en el crecimiento posterior al trasplante (1).

Baran, M. et col, incluyen 80 niños del Centro de Investigación y Trasplante de Órganos de la Universidad Ege, Turquía, durante un período de 10 años (entre 1999 y 2009). Se calcularon los valores de talla y peso antes del trasplante y al sexto mes y al primer, segundo, tercer, cuarto y quinto año. El 43.7% de los pacientes tenían baja talla, 33.7% peso en -2 DE y 53.7% tenían problemas nutricionales al momento del trasplante. Los pacientes menores de 2 años y los pacientes con enfermedad hepática colestásica tenían desviaciones estándar de peso más bajas, observándose un rápido aumento en los valores de peso y talla en los primeros 6 meses después del trasplante. Estas variables continuaron aumentando gradualmente y se

extendieron por encima de una DE de -1 en el segundo año y -0.5 en el cuarto año después del trasplante. Los pacientes menores de 2 años y pacientes con enfermedad hepática colestásica exhibieron un rápido crecimiento pos-trasplante. El uso de dosis altas de esteroides puede reducir la tasa de crecimiento. La desviación estándar de la talla a largo plazo puede disminuir en pacientes con episodios de rechazo debido al uso de esteroides. Factores como el tipo de donante, el tipo de inmunosupresión, la presencia de complicaciones quirúrgicas y la presencia de tumor no tuvieron efecto sobre el crecimiento post-trasplante, mientras que las desviaciones estándar de peso y talla al momento del trasplante afectaron las desviaciones estándar de peso y talla al quinto año posterior al trasplante (13).

Adicionalmente, se demostró que los niños que se sometieron a trasplante a una edad más temprana y con enfermedades hepáticas colestásicas tuvieron un retraso significativo en el crecimiento en el momento del trasplante. La puntuación media en términos de DE respecto a la talla fue de -1,6 (1,18).

Los valores de peso y talla en términos de DE aumentaron progresivamente y los valores objetivo se alcanzaron al final del tercer año en promedio. Al final del quinto año, el puntaje de la talla fue de -2 DE en el 90% de los casos. Park y col. también muestran que los niños crecieron rápidamente en los primeros dos años después del trasplante y que todos alcanzaron sus valores objetivo al final de los 7 años de monitoreo (1,19)

Del mismo modo, otro estudio mostró que los pacientes exhibieron un crecimiento de recuperación en los primeros dos años después del trasplante y que en el seguimiento a largo plazo el 50% de los casos tenían un valor en DE mejor que la talla objetivo (1,15)

En contraste, Viner et al. sugirió que el crecimiento se estanca en los primeros 6 meses después del trasplante y el crecimiento de recuperación comienza únicamente después del 2º año, continuando durante 7 años (1,20)

### *2.3.1 Referente al trasplante hepático con donante vivo:*

Lu, Y. et col, evaluaron el impacto del estado del crecimiento en los pacientes con trasplante hepático pediátrico con donante vivo en un estudio retrospectivo realizado en la División de Cirugía Hepática, Hospital Ren Ji, Facultad de Medicina, Universidad de Shanghai Jiaotong, República Popular de China (2). Incluyeron pacientes sometidos a trasplante hepático con donante vivo, con atresia de vías biliares, menores de 12 meses de edad, se excluyeron aquellos que fueron diagnosticados con otras enfermedades hepáticas en etapa terminal o de edad > 12 meses; con un total de 131 casos incluidos. Un total de 31 pacientes fueron definidos con un estado de crecimiento anormal (2). Los resultados mostraron que la albúmina, alanino transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), gamma glutamil transferasa (GGT) y la bilirrubina total de ambos grupos se normalizaron lentamente y la FA aumentó. El estado de crecimiento no mostró asociación con los resultados después del trasplante hepático. No se encontró asociación del estado de crecimiento antes del trasplante con la supervivencia del paciente (valor  $p=0.313$ ) (2). El estudio en mención sugiere que la alteración del crecimiento puede no ser un factor de riesgo de mortalidad para el trasplante hepático de donante vivo en pacientes con atresia biliar. La estancia hospitalaria del grupo de crecimiento anormal fue mayor que la del grupo de crecimiento normal, pues los pacientes con crecimiento anormal necesitaron de más recursos hospitalarios. Sin embargo, se evidencia que se necesitan más estudios prospectivos para validar la conclusión de que la tasa de supervivencia no se ve

afectada por el estado de crecimiento. Tampoco se encontró asociación entre el crecimiento anormal y un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias después del trasplante de hígado (P .303.). El resultado sugiere que el crecimiento anormal puede no ser un factor de riesgo de complicaciones después del trasplante (2). Las puntuaciones en DE de talla, peso e IMC de los dos grupos antes del trasplante fueron estadísticamente diferentes, siendo mucho más bajas en el grupo anormal. Los resultados coincidieron con lo reportado en la literatura consistente en que el retraso del crecimiento es una de las consecuencias más importantes de las enfermedades hepáticas colestásicas infantiles. Los datos obtenidos a los 6, 12 y 18 meses después del trasplante, respecto a la talla, el peso y las puntuaciones en términos de DE de IMC, no fueron estadísticamente diferentes. Los resultados sugieren que el trasplante hepático de donante vivo puede generar una adecuada recuperación del crecimiento y puede mejorar el crecimiento y el desarrollo deficientes de los pacientes con atresia de vías biliares. Los pacientes pediátricos con atresia de vías biliares pueden adquirir un rápido crecimiento de recuperación después del trasplante, especialmente para aquellos pacientes con crecimiento anormal antes del trasplante (2). Un estudio de seguimiento a largo plazo (De Palo EF, et col) mostró que se mantuvo un buen crecimiento lineal entre la cohorte pediátrica de receptores de trasplante hepático a lo largo de los 10 años (12).

### *2.3.2 Referente a la población adolescente:*

Los análisis de los factores que afectan el crecimiento lineal después del trasplante en el grupo de edad puberal están limitados por tamaños de muestra relativamente pequeños y una amplia distribución de la edad al momento del trasplante y la enfermedad primaria (7). Entre otros estudios de igual importancia, Viner RM, et col, en un análisis de niños pre púberes



después del trasplante de hígado ( $n = 1143$ ), identificaron como factores de riesgo para la alteración del crecimiento lineal: la exposición prolongada a esteroides, los percentiles de peso más bajos al momento del trasplante, el deterioro del crecimiento lineal antes del trasplante y la enfermedad metabólica como diagnósticos principales. (7,20)

Mohammad, S. et col, describen el crecimiento lineal y el comportamiento de la pubertad de los niños mayores incluidos en el registro de Estudios de trasplante hepático pediátrico (SPLIT) e identifican predictores potencialmente modificables de la alteración del crecimiento lineal en una amplia cohorte prospectiva y multicéntrica. Incluyeron 44 centros en Canadá y los Estados Unidos, desde 1995, niños entre las edades de 8 y 18 años que se habían sometido al primer trasplante de hígado que sobrevivieron al menos un año después del trasplante y tuvieron al menos una talla registrada entre 1 de agosto de 2005 y 31 de mayo de 2009. Los datos de crecimiento lineal se obtuvieron mediante un estadiómetro en el momento del trasplante, a los 6, 12, 18 y 24 meses después del trasplante y anualmente a partir de entonces. Las alturas de los padres fueron autoinformadas para la mayoría de los pacientes y se obtuvo la talla medio parental. El deterioro del crecimiento lineal se definió como un puntaje por debajo de  $-1.64$  DE para edad y sexo (percentil 5 para edad y sexo) (7).

De acuerdo con estudios previos, en un solo centro indican que un número significativo de niños continúa teniendo un deterioro del crecimiento lineal y un retraso en la pubertad después del trasplante (15).

*2.3.3 Referente a la asociación entre el uso prolongado de esteroides y el deterioro del crecimiento:*

Los protocolos actuales de inmunosupresión sugieren la eliminación de esteroides entre 6 y 18 meses después del trasplante, lo que refleja que se ha avanzado en la disminución de la exposición a esteroides después del trasplante, pese a su requerimiento continuo en el tratamiento del rechazo o la enfermedad hepática autoinmune (7,16)

El estudio de Mohammad, S. et col, respalda que el uso de protocolos de abstinencia de esteroides más agresivos o regímenes sin esteroides en el trasplante de hígado pediátrico han demostrado mejorar el crecimiento lineal, los efectos nocivos de los corticosteroides sobre la formación de hueso y la liberación de la hormona del crecimiento; los cuales podrían modificarse reduciendo la dosis de los esteroides (7,21)

Los esteroides son responsables de la desaceleración del crecimiento en el primer año después del trasplante. Baran, M. et col, mostró que el aumento en las puntuaciones Z de talla durante el primer año en pacientes que recibieron altas dosis acumuladas de esteroides, fue menor que en pacientes que recibieron dosis bajas de esteroides. En los pacientes que recibieron esteroides por pulsos debido al rechazo y los pacientes cuyos esteroides no pudieron ser discontinuados debido a la hepatitis autoinmune constituyeron un grupo con una alta dosis acumulativa de esteroides. Del mismo modo, Bartosh et al. mostró una correlación negativa entre el crecimiento posterior al trasplante y la dosis acumulada de esteroides. Siendo más evidente en los regímenes con dosis altas de esteroides (dosis inicial de 5 mg / kg por día y 0,1 mg/kg por día a los 3 meses) (1).

Reding et al. investigaron el efecto de los esteroides sobre el crecimiento pos-trasplante, comparando a los pacientes que recibieron tacrolimus y basiliximab (sin esteroides) con los pacientes que habían recibido previamente tacrolimus y esteroides, encontrando que el crecimiento posterior al trasplante fue mejor en el grupo libre de esteroides (1,21)

Saito y col. mostraron una correlación negativa entre la dosis total de esteroides y el número de tratamientos recibidos con pulsos de esteroides con el crecimiento en 51 pacientes con atresia de vías biliares después del trasplante. Sin embargo, también existe la opinión de que los esteroides no causan interrupciones significativas en el crecimiento longitudinal de los niños (1,22)

El único estudio realizado en Latinoamérica fue entre noviembre de 1992 y enero de 1996 por Del Pino, M. et col, en el que se incluyeron 62 pacientes en el Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, de los cuales fallecieron 18 y alcanzaron una estatura final adulta 8 niños. 31 con un seguimiento mayor de seis meses, fueron seguidos, durante un periodo medio de 1,34 años con un rango entre 0,50 y 3,55 años. Se efectuaron mediciones antropométricas cada 3 meses, durante el primer año de seguimiento y cada 6 meses después del primer año, la maduración esquelética se evaluó con el método de RUS Tanner -Whitehouse y la maduración puberal con los estadios de desarrollo puberal de Tanner. La velocidad de crecimiento se calculó para intervalos de 6 meses el primer año de seguimiento y luego cada año, con un límite de tolerancia de  $\pm 3$  meses. Se consideró la existencia de catch up cuando la velocidad de crecimiento era mayor que el percentil 97 de los estándares locales de velocidad de crecimiento o una aceleración de más de 2 cm/año con respecto a una velocidad anterior (5).

Descrito por otros autores, el crecimiento compensatorio en los pacientes con atresia de vías biliares es similar en intensidad y duración que el encontrado por Del Pino, M. et col, alcanzando una estatura en el percentil 50 en el término de 3 años. Los niños con atresia de vías biliares tardan aproximadamente dos años en recuperar el déficit de talla que presentan al momento del trasplante. Ninguno tuvo deterioro en términos de DE de la talla durante el seguimiento y todos crecieron a una velocidad normal o alta (5).

Posterior a la revisión de la literatura, sin encontrar evidencia de estudios recientes existentes en Latinoamérica acerca del crecimiento en niños sometidos a trasplante de hígado, y teniendo en cuenta las diferencias existentes en el comportamiento del crecimiento en la población infantil sana de acuerdo con su ubicación geográfica, se hace necesario el estudio de la población pediátrica en nuestro medio. Lo anterior con el fin de caracterizar el crecimiento en niños sometidos a trasplante de hígado.

### **3. Pregunta de investigación**

¿Cómo ocurre el crecimiento compensatorio (catch-up) durante el periodo pos trasplante en los niños de 0 meses a 18 años con trasplante hepático, en la Fundación Cardioinfantil entre el año 2009 y 2018?

## 4. Objetivos

### 4.1 *Objetivo general*

Describir la ocurrencia de crecimiento compensatorio (catch-up) durante el periodo pos trasplante en los niños de 0 meses a 18 años con trasplante hepático, en la Fundación Cardioinfantil entre el año 2009 y 2018

### 4.2 *Objetivos específicos*

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes bajo estudio.
2. Caracterizar las variables clínicas y del trasplante en los sujetos estudiados (dosis de esteroides, edad del trasplante, edad del diagnóstico, etiología, rechazos, complicaciones asociadas, funcionalidad del injerto, tipo de donante, estado nutricional).
3. Describir características antropométricas pre y post-trasplante en los sujetos estudiados.
4. Estimar la incidencia de catch-up en los niños trasplantados durante el periodo de estudio.

## 5. **Hipótesis**

No aplica, dado que es un estudio descriptivo.

## 6. Metodología

### 6.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional, descriptivo de una cohorte retrospectiva.

### 6.2 Población y muestra

-Población: Pacientes de 0 meses a 18 años llevados a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia.

-Muestra: Se incluyó toda la cohorte conformada por pacientes de 0 meses a 18 años sometidos a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia, entre Octubre de 2009 y Diciembre de 2018 con mínimo 2 años de seguimiento post-operatorio.

### 6.3 Criterios de inclusión y exclusión

#### 6.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes de 0 meses a 18 años sometidos a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia entre enero de 2009 y diciembre 2018.

- Mínimo dos años de seguimiento institucional en el post-operatorio.

- Contar con los datos de mediciones antropométricas al momento del trasplante

#### 6.3.2 Criterios de exclusión:

- Paciente con trasplante de órgano múltiple.



- Pacientes con comorbilidad adicional a la enfermedad hepática que comprometa el crecimiento.

#### *6.4 Tamaño de muestra y muestreo*

No se realizó cálculo de tamaño de muestra ni se utilizó una estrategia de muestreo. Se incluyó toda la cohorte conformada por pacientes de 0 meses a 18 años sometidos a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia, entre Octubre de 2009 y Diciembre de 2018 con mínimo 2 años de seguimiento post-operatorio. Se obtuvieron 72 sujetos.

#### *6.5 Definición de variables*

##### *Definiciones:*

Todos los datos fueron expresados en desviaciones estándar (DE) y evaluados en referencia a los parámetros de la organización mundial de la salud (OMS). El patrón para el crecimiento lineal tiene una parte basada en la longitud (longitud para la edad, de 0 a 24 meses) y otra basada en la estatura (estatura para la edad, >2 años), interpretándose así:

- Talla normal: Talla que se ubica en términos de DE mayor a -2 y por debajo de +2 DE.
- Talla baja: Talla más de 2 DE por debajo de la talla promedio para el sexo y la edad cronológica (23).
- Talla baja severa: Talla más de 3 DE por debajo de la talla promedio para el sexo y la edad cronológica (23,24)

- Catch-up de crecimiento: Ganancia de talla en términos de DE en los periodos de evaluación con respecto al periodo pretrasplante. Ganancia de 0.5 DE o más al año de seguimiento y ganancia de 1 DE o más a los 2 años de seguimiento (7).

Se tomaron los datos antropométricos para la talla al momento previo al trasplante, a los 3 meses, a los 6 meses, al año post trasplante, continuando el seguimiento anual hasta los primeros 2 años posterior al trasplante.

Referente a las complicaciones, se clasificaron en: infecciosas, biliares, vasculares, quirúrgicas o ninguna complicación. Finalmente respecto a la dosis de esteroide se calculó el promedio de dosis recibida en unidades de: mg/kg/día de prednisolona y mg/m<sup>2</sup>/día.

#### 6.5.1 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidades o categorías</b>
Talla pretrasplante	Estatura del paciente previo a ser sometido a trasplante	Cuantitativa	Razón	Centímetros
Talla postrasplante a los 3 meses	Estatura del paciente a los 3 meses	Cuantitativa continua	Razón	Centímetros

	posterior al trasplante			
Talla postrasplante a los 6 meses	Estatura del paciente los 6 meses posterior al trasplante	Cuantitativa continua	Razón	Centímetros
Talla postrasplante al año	Estatura del paciente al año posterior al trasplante	Cuantitativa continua	Razón	Centímetros
Talla postrasplante a los 2 años	Estatura del paciente los 2 años posterior al trasplante	Cuantitativa continua	Razón	Centímetros
Edad en el momento del diagnóstico de enfermedad hepática terminal	Tiempo cronológico de vida del paciente en el momento que se considera	Cuantitativa continua	Razón	Años

	enfermedad hepática terminal			
Edad en el momento del trasplante	Tiempo cronológico de vida del paciente en el momento que es llevado al procedimiento quirúrgico	Cuantitativa continua	Razón	Años
Etiología del trasplante	Enfermedad hepática primaria causal de la enfermedad hepática terminal	Cualitativa politómica	Nominal	1= Atresia de vía biliar 2= Cirrosis no colestásica 3= Falla hepática aguda 4= Cirrosis colestásica 5= Enfermedad metabólica

				6= Otras (causas observadas diferentes a las mencionadas previamente)
Complicaciones postrasplante	Eventos adversos asociados al trasplante hepático	Cualitativa politómica	Nominal	1= Infecciosas 2= Biliares 3= Vasculares 4= Quirúrgicas 5= Ninguna 6= Otra (diferente a las mencionadas previamente)
Tipo de donante	Origen del órgano a trasplantar	Cualitativa dicotómica	Nominal	1= Vivo 2= Cadavérico
Estado nutricional	Índice de masa corporal para la edad o peso para la talla. Se	Cuantitativa continua	Razón	Kg/m <sup>2</sup>

	tomará una o la otra según la edad del paciente			
Dosis promedio de esteroides	Dosis recibida de esteroide durante el postrasplante	Cuantitativa continua	Razón	Mg/m <sup>2</sup> /día de hidrocortisona y mg/kg/día de prednisolona
Dosis promedio de inmunosupresores esteroides	Dosis promedio recibida de inmunosupresores no esteroideos durante el postrasplante	Cuantitativa continua	Razón	Mg/m <sup>2</sup> /día ó mg/kg/día según el medicamento evaluado
Bilirrubinas	Niveles séricos de bilirrubinas a los 3, 6, 12 y 24 meses postrasplante	Cuantitativa continua	Razón	Mg/dl

Transaminasas	Niveles séricos de TGO y TGP a los 3,6,12 y 24 meses postrasplante	Cuantitativa continua	Razón	UI/L
Gama glutamil transpeptidasa (GGT)	Niveles séricos de Gammaglutamil transpeptidasa a los 3,6,12 y 24 meses postrasplante	Cuantitativa continua	Razón	UI/dl
Función renal (TFG)	Tasa de filtración glomerular calculada a partir de creatinina sérica del paciente	Cuantitativa continua	Razón	Ml/min/1.73m <sup>2</sup>

Rechazo	Deterioro de función hepática respecto a la basal postrasplante	Cualitativa dicotómica	Nominal	0= Si 1= No
Severidad del rechazo	Magnitud e importancia clínica del compromiso hepático	Cualitativa politómica	Nominal	1= Leve 2= Moderada 3= Severa 4= Indeterminada

### 6.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Se revisaron los datos de las historias clínicas de los pacientes de 0 meses a 18 años sometidos a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia, con mínimo dos años de seguimiento post-operatorio, llevados a trasplante entre Enero de 2009 y Diciembre de 2018. Se excluyeron pacientes con trasplante de órgano múltiple y con patologías diferentes a la etiología del trasplante que pudieran comprometer el crecimiento longitudinal.

Se tomaron los datos demográficos de la muestra, al igual que la determinación de la hepatopatía causante del trasplante.

Las mediciones antropométricas a los pacientes en las diferentes evaluaciones fueron obtenidas por dos auxiliares de enfermería entrenadas. La talla para los niños menores de 2 años



se obtuvo con un infantómetro de madera, con escala de medición en centímetros, capacidad máxima 130 cm, colocando el infantómetro sobre una superficie dura y plana, con el niño sin zapatos y sin peinados o adornos en la cabeza que interfirieran con la medida en decúbito supino, ubicando la cabeza en la base del equipo, sujetando los tobillos y rodillas del niño, colocando el tope móvil inferior del infantómetro contra los talones de los pies del niño. Tomada por 2 personas, con una aproximación de 1 milímetro y repitiendo la medición 3 veces.

Para los niños mayores de 2 años se utilizó un estadiómetro de Harpenden modelo 603 (Holtain, Reino Unido) con capacidad de 200 cm y estimada hasta el 0.1 cm más cercano, ubicado en una superficie dura y plana, contra la pared lisa, perpendicular al piso a una altura de 2 metros, verificando que cuando se colocó sobre el ángulo que forman la pared y el piso marcaba 0.0 cm. El niño sin zapatos y sin peinados o adornos en la cabeza que interfirieran con la medida. La medición se realizó colocando al sujeto con la cabeza, hombros, caderas y talones adheridos a la pared bajo la línea de la cinta del estadiómetro, con brazos colgando libre y naturalmente a los costados del cuerpo, manteniendo la cabeza del paciente firme situada con el plano de Frankfurt (línea imaginaria que une el borde inferior de la orbita y el conducto auditivo externo) en posición horizontal, vigilando que los talones se mantuvieran juntos y sobre el piso. Luego se deslizó la escuadra del estadiómetro de arriba hacia abajo hasta tocar la cabeza del niño, tomando la medida que marcó la ventanilla en 3 oportunidades para verificar reproducibilidad.

A todos los pacientes se les realizó un estudio pre-trasplante que incluyó química sanguínea, perfil autoinmune, tamizaje infeccioso, tamizaje nutricional, valoraciones multidisciplinarias y estudio de anatomía por imágenes (si la condición del paciente lo permitió).

Todos los pacientes fueron operados por el mismo grupo de cirujanos, la técnica utilizada tanto en el donante como en el receptor es la técnica que se encuentra estandarizada en la literatura.

El seguimiento de los pacientes se realizó por un grupo multidisciplinario, en el cual se incluyen los especialistas en cirugía de trasplantes, hepatología pediátrica, pediatría, trabajo social, psicología, nutrición y enfermería de trasplantes. La frecuencia del seguimiento se realizó de acuerdo con el tiempo de trasplante y las complicaciones presentadas por el paciente.

### *6.7 Plan análisis de datos*

Se realizaron análisis descriptivos usando medidas de tendencia central como media para variables continuas con distribución simétrica y mediana para variables discretas o con distribución asimétrica.

Para variables cuantitativas se hizo ubicación en percentiles y medidas de dispersión (desviación estándar para variables con distribución simétrica y rangos para variables con distribución asimétrica). Para las variables categóricas, se usaron frecuencias absolutas y relativas para su descripción.

Se realizó un análisis bivariado para variables cualitativas utilizando el test de chi cuadrado con un IC95% considerándose un valor significativo  $\alpha < 0.05$  y para las variables cuantitativas con distribución normal se utilizó la prueba de t de student.

La estimación de la recuperación de la talla se hizo mediante diferencias crudas de las desviaciones estándar pre y post trasplante y para comparar la talla al momento del trasplante con cada uno de los periodos de evaluación se realizó la comparación de medias de muestras relacionadas a través de la t de student.

La prevalencia de crecimiento compensatorio se estimó con la determinación de una diferencia superior o igual a 0.5 en términos de desviaciones estándar de talla al año de seguimiento y una diferencia igual o mayor a 1 en términos de desviaciones estándar a los 2 años de seguimiento.

#### *6.8 Alcances y límites de la investigación*

Los resultados identificados podrán ser extrapolados a poblaciones pediátricas sometidos a trasplante hepático, previo análisis de las similitudes de la población, generando un conocimiento de base que permita realizar estudios que contribuyan a identificar los factores que intervienen en el crecimiento post trasplante especialmente en el contexto local.

Respecto a las limitaciones del estudio, el periodo de seguimiento de los paciente fue únicamente de 24 meses, por lo tanto no podría conocerse el resultado de la talla final del paciente.

Limitaciones relacionadas con el tamaño de muestra y la representatividad poblacional.

## 7. Aspectos éticos

El presente estudio se basa en los principios éticos de la Declaración de Helsinki (última revisión Brasil 2013) y principalmente en el informe Belmont, el cual propone normas para el desarrollo de las investigaciones que involucran a seres humanos con el fin de protegerlos. Este informe explica y unifica los principios éticos fundamentales, los cuales son marco de referencia ético para nuestra investigación: el respeto, la beneficencia y la justicia .

Así mismo, se siguieron las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial y las disposiciones de la Resolución 8430 de 1993 por la cual se establecen las normas académicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud del Ministerio de Salud, en el que a través de su Artículo No. 11 establece que esta es una investigación sin riesgo, considerando que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y en los que no se realiza ninguna intervención o modificación de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales en los individuos participantes.

Se llevó a cabo previa autorización del comité de ética de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología para la utilización de los datos de la historia clínica.

La base de datos fue tratada por el investigador principal, se ubicó en un computador personal, al cual se accede con contraseña y las personas con acceso a esa información son los investigadores a cargo. La información será guardada durante el tiempo del estudio y posteriormente se destruirá el archivo.

Los investigadores guardarán confidencialidad de la información recolectada y los datos personales de los pacientes.

## 8. Administración del proyecto

## 8.1 Presupuesto

RUBROS	DESCRIPCIÓN	COSTO	UNIV. DEL ROSARIO	RECURSOS PROPIOS	FUNDACIÓN CARDIOINFA NTIL
Recurso humano	Cuatro investigadores principales: 1 endocrinóloga pediatra, 1 residente de pediatría, 2 médicas pediatras con tiempos específicos dedicados al estudio y análisis de datos e información. Una enfermera encargada de la medición de parámetros antropométricos.	\$ 8.000.000	\$4.000.000		\$ 4.000.000
Equipos	Un computador de escritorio con procesador de alta calidad y licencia Microsoft office 2010.	\$ 2.000.000			\$ 2.000.000
Papelería	Fotocopias, formatos, consentimientos informados, etc.	\$ 110.000		\$110.000	

Asesoría epidemiológica	Análisis de datos	\$ 3.000.000	\$3.000.000		
<b>TOTAL</b>		\$ 13.110.000	\$7.000.000	\$110.000	\$ 6.000.000

## 8.2 Cronograma

<b>Actividades</b>	<b>09/21</b>	<b>10/21</b>	<b>11/21</b>	<b>12/21</b>	<b>01/22</b>	<b>09/22</b>	<b>12/22</b>	<b>01/23</b>	<b>02/23</b>	<b>03/23</b>	<b>04/23</b>	<b>04/23</b>	<b>30/05/23</b>
Realización de Protocolo de Investigación													
Sometimiento del protocolo al comité técnico científico y de ética													
Piloto de formatos de recolección de información													
Recolección de información													
Tabulación de los datos													



## 9. Resultados

En una cohorte de 112 niños con trasplante hepático de la Fundación Cardioinfantil de Bogotá en el periodo transcurrido entre el 2009 y el 2018, se seleccionaron 72 pacientes que cumplieron criterios de inclusión, con un mínimo de 2 años de seguimiento post trasplante. De los 40 pacientes excluidos 12 tenían comorbilidades que afectaban la talla, 11 fallecieron en los primeros 24 meses, tres pacientes recibieron trasplante de órgano múltiple, tres no contaban con medidas antropométricas en el seguimiento y 11 no cumplieron con el seguimiento institucional.

### 9.1 Características sociodemográficas:

Para el análisis se tuvieron en cuenta las variables sociodemográficas de sexo y edad. Se encontró predominio del sexo femenino con el 56,2% (n=41). La edad al momento del diagnóstico de enfermedad hepática terminal presentó una mediana de 0,7 años (RIQ 0,44 – 3,5).

El trasplante hepático se realizó a una edad promedio de 3,67 años (M:1,05 RIQ: 0,7 a 17,3) siendo este proveniente de donante vivo en el 71,2% (n=52) casos, y de donante cadavérico en el 27,4% (n=20). La talla y el estado nutricional se evaluó en el momento previo al trasplante y en cada momento del seguimiento (3, 6, 12 y 24 meses).

### 9.2 Características clínicas y del trasplante:

La principal etiología observada fue la Atresia de vía biliar en el 56,2% (n=41) de los casos, seguida de otras causas diferentes a las descritas en el 19,4% (n=14), el tercer lugar lo ocupó la cirrosis colestásica en el 11% (n=8), en menor proporción se observó la cirrosis no



colestásica en 6,8% (n=5), enfermedad metabólica en 4,1% (n=3) y por último, la falla hepática aguda en 1,4% (n=1).

Respecto a los momentos del seguimiento post trasplante, el mayor número de complicaciones se presentó a los 3 meses post trasplante, siendo el tipo de complicación más frecuente la de origen biliar seguida de las complicaciones quirúrgicas (tabla 2).

En cuanto a los rechazos, se observó que el mayor número se presentó a los 3 meses, los cuales se describen junto con la severidad en la tabla 2.

Se realizó seguimiento de la función hepática con bilirrubina sérica y enzimas hepáticas desde los 3 meses hasta el final del seguimiento a los 24 meses y se calculó la dosis promedio de esteroide recibida (mg/kg/día de prednisolona y mg/m<sup>2</sup>/día de hidrocortisona) para cada momento del seguimiento post trasplante (Tabla 2).

La frecuencia de uso de otros inmunosupresores se presenta en la tabla 2.

**Tabla 2.**

*Características de los pacientes trasplantados en los diferentes momentos del seguimiento post-trasplante:*

	Momento de la evaluación			
	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
Talla (DE) *	-1.95 (-3.10 a -1.02)	-1.92 (-2.84 a 0.99)	-1.73 (-2.92 a -0.57)	-1.45 (-2.38 a 0.27)
Estado nutricional (DE) *	-0.33 (-1.12 a 0.62)	0.27 (-0.45 a 1,15)	0.84 (-0.1 a 1.53)	0.98 (0.14 a 1.68)
Bilirrubinas (mg/dl) *	0.4 (0.3- 0.77)	0.5 (0.4- 0.77)	0.5 (0.4- 0.7)	0.6 (0.4- 0.8)

AST (UI/L) *	37.5 (28– 50.7)	41 (30.5-56.2)	40.5 (31.2- 64.7)	44 (34.2- 56)
ALT (UI/L) *	41.5 (28– 62.5)	40 (28- 71)	32 (22- 69.5)	34 (24- 49)
GGT (UI/L) *	47 (25.2- 123.7)	41 (18.2- 161.2)	41.5 (19.2- 125.6)	39.5 (18.2- 86.5)
TFG (ml/min/1.73) *	79.1 (71.5– 94.1)	77.5 (71.2- 92.9)	84.7 (74.1- 95,6)	91.3 (77.6- 105.1)
Rechazos n (%)	14 (19.4)	13 (18.1)	4 (5.6)	7 (9.7)
Leve n (%)	4 (5.6)	2 (2.8)	3 (4.2)	4 (5.6)
Moderado n (%)	7 (9.7)	5 (6.9)	0	2 (2.8)
Severo n (%)	2 (2.8)	4 (5.6)	0	0
Indeterminado n (%)	1 (1.3)	2 (2.8)	1 (1.3)	1 (1.3)
Complicaciones n (%)	47 (65.2)	32 (44.4)	38 (52.8)	38 (52.8)
Infecciosas n (%)	4 (5.6)	0	0	2 (2.8)
Biliares n (%)	27 (37.5)	19 (26.4)	24 (33.3)	25 (34.7)
Vasculares n (%)	4 (5.6)	3 (4.2)	3 (4.2)	3 (4.2)
Quirúrgicas n (%)	12 (16.7)	10 (13.9)	11 (15.3)	7 (9.7)
Ninguna n (%)	25 (34.7)	40 (55.6)	34 (47.2)	34 (47.2)
Otra n (%)	0	0	0	1 (1.4)
<i>Inmunosupresores</i>				
Dosis promedio de esteroide en mg/kg/día de Prednisolona *	0,41 (0.28- 0.58)	0.14 (0.11- 0.31)	0.15 (0.07- 0.3)	0.21 (0.07– 0.30)
Dosis promedio de esteroide en mg/m2/día de hidrocortisona *	39.2 (26.6- 58.3)	15.1 (10- 29.8)	16 (6.9- 33.6)	22.1 (8.35- 30.9)
Tacrolimus n (%)	71 (98.6)	68 (94.4)	68 (94,4)	63 (87.5)
Everolimus n (%)	1 (1.3)	3 (4.1)	3 (4.1)	8 (11.1)

Ciclosporina n (%)	2 (2.7)	5 (6.9)	5 (6.9)	4 (5.5)
Micofenolato n (%)	11 (15.2)	11 (15.2)	14 (19.4)	16 (22.2)

\*Valores expresados en M (mediana) y rango intercuartílico (RIQ).

DE: desviación estándar, AST: aspartato amino transferasa, ALT: alanino amino transferasa  
GGT: gama glutamil transpeptidasa, TFG: tasa de filtración glomerular.

### 9.3 Características antropométricas pre y post trasplante:

En el momento previo al trasplante se encontró una prevalencia de 45.8% (n=33) de talla baja y de 16.6% (n=12) de compromiso del estado nutricional.

Se dividió la población en el momento pre trasplante en 2 grupos: pacientes con talla baja y pacientes con talla normal. Teniendo en cuenta las variables medidas en este momento inicial (sexo, etiología del trasplante, edad al momento del diagnóstico de enfermedad hepática terminal, edad en el momento del trasplante, estado nutricional, bilirrubinas, transaminasas, GGT y TFG) y considerando un valor p significativo  $< 0.05$  se observó que no existen diferencias significativas entre los pacientes con talla baja y talla normal (Tabla 1).

**Tabla 1.**

*Características demográficas de los pacientes según la talla en el momento previo al trasplante:*

	GRUPO		Valor p
	Talla normal n (%)	Talla baja n (%)	
<b>n</b>	39 (100)	33 (100)	-
<i>Sexo</i>			
Femenino	23 (59)	18 (54.5)	0.81
Masculino	16 (41)	15 (45.5)	

<i>Etiología del trasplante</i>			
Atresia de vía biliar	24 (61.5)	17 (51.5)	0.499
Cirrosis no colestásica	1 (2.6)	4 (12.1)	
Falla hepática aguda	0	1 (3)	
Cirrosis colestásica	5 (12.8)	3 (9.1%)	
Enfermedad metabólica	2 (5.1)	1 (3)	
Otras	7 (17.9)	7 (21.2)	
	<b>Media DE</b>	<b>Media DE</b>	<b>Valor p</b>
Edad al diagnóstico de enfermedad hepática terminal (años)	2.7 +/- 4.3	3.6 +/- 4.72	0.431
Edad en el momento del trasplante (años)	3.1 +/- 4.5	4.1 +/- 5.03	0.374
Estado nutricional pre-trasplante (DE)	-0.65 +/- 1.35	-0.32 +/- 1.32	0.30
Bilirrubinas (mg/dl)	10.44 +/- 6.57	14.59 +/- 11.90	0.066
AST (UI/L)	416.08 +/- 489.73	560.94 +/- 903.44	0.391
ALT (UI/L)	318.56 +/- 446.91	373.73 +/- 574.54	0.648
GGT (UI/L)	264.63 +/- 305.21	191.51 +/- 215.53	0.253
TFG (ml/min/1.73)	95.08 +/- 25.40	91.22 +/- 27.58	0.538

DE: desviación estándar, AST: aspartato amino transferasa, ALT: alanino amino transferasa

GGT: gama glutamil transpeptidasa, TFG: tasa de filtración glomerular.

Respecto a la evolución de la talla, se observó una tendencia positiva al crecimiento con diferencia estadísticamente significativa a los 12 y a los 24 meses respecto al periodo

pretrasplante (Tabla 3). Encontrando en estos dos momentos, una prevalencia de talla baja de 41.6% (n=30) a los 12 meses y de 33.3% (n=24) a los 24 meses.

**Tabla 3.**

*Comparación de la talla al momento pretrasplante y a los 3, 6, 12, 24 meses*

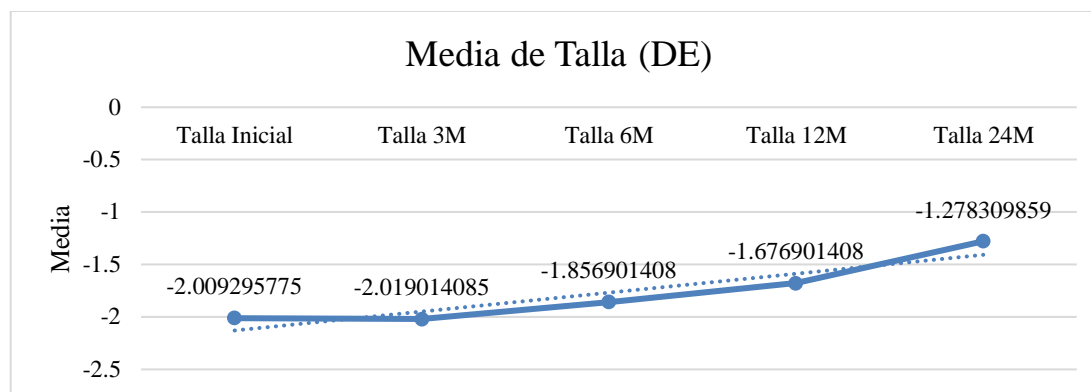
Comparación de la talla pretrasplante con la talla en cada momento del seguimiento		
	Talla pretrasplante	p
	M (DE)	
Talla 3 meses	0.004 +/- 0.78	0.96
Talla 6 meses	-0.16 +/- 0.84	0.103
Talla 12 meses	-0.37 +/- 1.03	0.003
Talla 24 meses	-0.77 +/- 1.17	0.000

M: media; DE: desviación estándar.

La gráfica 1 presenta la tendencia del crecimiento a partir de los tres meses post trasplante en los pacientes con trasplante hepático, en la que se observa un incremento a mayor edad del paciente.

**Gráfica 1.**

*Tendencia del crecimiento en DE a partir del momento pretrasplante hasta los 24 meses de seguimiento post trasplante*



#### 9.4 Incidencia de catch-up durante el periodo de seguimiento:

Basado en la definición de catch-up, se encontró que a los 12 meses el 36,1% (n=26) y a los 24 meses el 34,7% (n=25) lograron la realización de catch up.

## 10. Discusión

El impacto en crecimiento en talla es uno de los resultados esperados en los pacientes pediátricos tratados con trasplante hepático tras documentarse enfermedad hepática terminal. El presente estudio permitió caracterizar el compromiso en talla previo al trasplante hepático en una cohorte de 72 niños de 0 meses a 18 años. Adicionalmente, describir la evolución del crecimiento durante 24 meses del periodo post trasplante hepático y la presencia o no de crecimiento compensatorio (catch-up), en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá entre el año 2009 y 2018.

El papel protagonista del hígado en la producción de la hormona del crecimiento (HC)/factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) es crucial en el crecimiento infantil (2–4), su afectación es variable de acuerdo con la causa base de la enfermedad hepática (5). El trasplante hepático como tratamiento definitivo conlleva a la mejora o normalización de los niveles hormonales y del estado nutricional, por lo tanto, se espera un impacto positivo en el crecimiento infantil (27).

En la cohorte de pacientes analizada, similar a lo reportado por otros autores como Yamamoto et al., el sexo femenino fue el predominante, al igual que la causa de la enfermedad hepática terminal que correspondió a la atresia de la vía biliar en más de la mitad de los casos. Dicha patología es una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática terminal en pediatría y del consecuente trasplante, lo cual ha sido descrito por varios autores (3, 28, 29, 30). Adicionalmente, al analizar comparativamente los pacientes con talla baja vs talla normal en el momento pretrasplante, el sexo, la etiología del trasplante, la edad al momento del diagnóstico de enfermedad hepática terminal, la edad en el momento del trasplante, el estado nutricional y las

pruebas de función hepática no se asociaron con la presencia de talla baja en el momento pretrasplante.

De acuerdo a lo descrito en la literatura, en esta cohorte, las complicaciones asociadas al trasplante se relacionan principalmente con el compromiso de la vía biliar, seguido por las complicaciones quirúrgicas. Otras de importancia fueron las vasculares y las infecciosas, que representan menos del 5% de los casos acorde con lo descrito en la literatura (3). Varela-Fascinetto et al., describe la frecuencia de complicaciones de causa biliar entre el 25 y 35% de los casos (3), mientras que en este estudio se documentan entre el 57 y 65% de los pacientes trasplantados.

El crecimiento lineal es una de las variables en las que se busca mayor beneficio con este tratamiento definitivo dadas las implicaciones en la calidad de vida y el desempeño social de los pacientes pediátricos, por lo cual, se ha evaluado en diferentes estudios (18). En este estudio el Catch-up se definió a partir del aumento en el Delta de la talla de 0,5 DE a los 12 meses y de 1 DE a los 24 meses postrasplante, ya que no existe una definición universal específica en la literatura para niños con trasplante hepático y cuando se evalúa la progresión de la media de la talla, se observa que al obtener los valores propuestos de catch-up se supera el umbral descrito en la literatura como talla deteriorada (por debajo de -1.64 DE para edad y sexo) (7).

En el presente estudio el Catch-up de crecimiento estuvo presente en solo el 36,1% (n=26) a los 12 meses y el 34,7% (n=25) a los 24 meses, sin embargo, la tendencia de crecimiento medida en DE siempre fue positiva observándose una disminución de la prevalencia de la talla baja a los 12 y 24 meses respecto al momento inicial.

Es importante determinar las variables o factores que pueden intervenir en el catch-up, como la edad de intervención, la presencia de complicaciones, rechazos y los tratamientos



inmunosupresores recibidos. El tiempo de seguimiento post trasplante puede indicar de forma amplia el comportamiento de la tendencia de crecimiento en los pacientes pediátricos.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que existen múltiples variables que pueden afectar de forma directa o indirecta los resultados de Catch-up. Evans et al., encontró que la edad del trasplante puede influir en el retraso del crecimiento, de tal manera que en niños que reciben el trasplante entre los 2 y los 13 años, y en niñas que lo reciben de los 2 a los 11 años hay menos retraso en el crecimiento que los que fueron intervenidos antes de los 2 años de edad (18).

Sanghoon Lee et al., refiere que el patrón de crecimiento posterior al trasplante está relacionado con la causa de la enfermedad hepática terminal y la duración de la misma, pues una patología aguda no tendría un déficit previo de las hormonas de crecimiento y al recibir el trasplante podría obtenerse la misma tendencia de crecimiento del periodo anterior a la enfermedad (30). Al respecto, Seong Jong Park sugiere que el trasplante hepático puede dar como resultado un crecimiento lineal de recuperación adecuado incluso después de 7 años del trasplante (19).

Alonso et al, describe el catch-up en niños trasplantados cuya causa base fue la atresia biliar y documenta tras un seguimiento que los pacientes trasplantados antes de los 12 meses de edad recuperan el crecimiento principalmente después de los tres años del trasplante (29).

Se logró caracterizar la población intervenida y estimar la prevalencia de Catch-up al primer y segundo año post trasplante en los pacientes con trasplante hepático en una importante institución de Colombia, con un seguimiento máximo de dos años. Los resultados obtenidos constituyen la base para continuar analizando el comportamiento del crecimiento y las variables que lo afectan en el contexto local.

Como limitaciones de este estudio encontramos un periodo de seguimiento de 2 años el cual puede ser insuficiente para demostrar el impacto en la talla final alcanzada por el paciente.

## 11. Conclusiones

En la fundación Cardioinfantil de Bogotá entre el 2009 y el 2018 los pacientes pediátricos con trasplante hepático fueron predominantemente femeninos, con una mediana de edad al diagnóstico de enfermedad hepática terminal de 0.7 años, similares a las reportadas en la literatura. La principal causa del trasplante fue la atresia de las vías biliares, acorde con lo descrito en la literatura.

Los pacientes pediátricos con trasplante hepático presentan una tendencia positiva de crecimiento de acuerdo con el análisis de la talla en DE, sin embargo, el catch-up solo se logra en menos del 40% de los pacientes tanto al año como a los 2 años del trasplante.

El sexo, la etiología de la enfermedad hepática terminal, la edad al momento del diagnóstico, la edad en el periodo pretrasplante, el estado nutricional y las pruebas de función hepática no se asociaron con la presencia de talla baja antes del trasplante.

Se requieren estudios que permitan determinar los factores asociados al catch-up en los pacientes intervenidos con trasplante hepático y aumentar el periodo de seguimiento para determinar el comportamiento a mayor plazo.

## 12. Referencias

1. Baran M, Cakir M, Unal F, Tumgor G, Yuksekkaya HA, Arikan C, et al. Evaluation of growth after liver transplantation in Turkish children. *Dig Dis Sci*. 2011;56(11):3343–9.
2. Lu Y, Xia Q, Yang Y, Wan P, Hou J, Wang Y, et al. Effect of Preoperative Growth Status on Clinical Outcomes After Living-Donor Liver Transplantation in Infants. *Transplant Proc*. 2017;49(8):1848–54.
3. Varela-fascinetto G, Dávila-pérez R, Hernández-plata A, Castañeda-martínez P, Fuentes-garcía V, Nieto-zermeño J. Trasplante hepático en niños. 2005;57:273–82.
4. Hierro PJJ. Trasplante hepático pediátrico. 2005;28(8):493–508.
5. Garrahan H. A TRASPLANTE HEPATICO. 1998;V:76–81.
6. Lee S, Kim JM, Choi GS, Kwon CHD, Choe YH, Joh JW, et al. Sustained linear growth and preserved renal function in 10-year survivors of pediatric liver transplantation. *Transpl Int*. 2015;28(7):835–40.
7. Mohammad S, Grimberg A, Rand E, Anand R, Yin W, Alonso EM. Long-term linear growth and puberty in pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr* [Internet]. 2013;163(5):1354-1360.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.039>
8. Gonzalez Briceno LG, Viaud M, Beltrand J, Flechtner I, Dassa Y, Samara-Boustani D, et al. Improved general and height-specific quality of life in children with short stature after 1 year on growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):2103–11.

9. Silva N, Bullinger M, Sommer R, Rohenkohl A, Witt S, Quitmann J. Children's psychosocial functioning and parents' quality of life in paediatric short stature: The mediating role of caregiving stress. *Clin Psychol Psychother*. 2018;25(1):e107–18.
10. McDiarmid S V., Anand R, Lindblad AS. Studies of Pediatric Liver Transplantation: 2002 Update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transplant*. 2004;8(3):284–94.
11. Emons JAM, Boersma B, Baron J, Wit JM. Catch-up growth: Testing the hypothesis of delayed growth plate senescence in humans. *J Pediatr*. 2005;147(6):843–6.
12. De Palo EF, Bassanello M, Lancerin F, Spinella P, Gatti R, D'Amico D, et al. GH/IGF system, cirrhosis and liver transplantation. *Clin Chim Acta*. 2001;310(1):31–7.
13. Baron J, Säwendahl L, De Luca F, Dauber A, Phillip M, Wit JM, et al. Short and tall stature: A new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2015;11(12):736–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.165>
14. Loeb N, Owens JS, Strom M, Farassati F, Van Roestel K, Chambers K, et al. Long-term Follow-up after Pediatric Liver Transplantation: Predictors of Growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(4):670–5.
15. Scheenstra R, Gerver WJ, Odink RJ, Van Soest H, Peeters PMG, Verkade HJ, et al. Growth and final height after liver transplantation during childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(2):165–71.
16. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RWG, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant*. 2006;6(5 II):1111–31.

17. Billing H, Burmeister G, Plotnicki L, Ahlenstiel T, Fichtner A, Sander A, et al. Longitudinal growth on an everolimus-versus an MMF-based steroid-free immunosuppressive regimen in paediatric renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2013;26(9):903–9.
18. Evans IVR, Belle SH, Wei Y, Penovich C, Ruppert K, Detre KM. Post-transplantation growth among pediatric recipients of liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2005;9(4):480–5.
19. Seong JP, Rim SH, Kyung MK, Joo HL, Bo HC, Seon YL, et al. Long-term growth of pediatric patients following living-donor liver transplantation. *J Korean Med Sci*. 2005;20(5):835–40.
20. Viner RM, Forton JTM, Cole TJ, Clark IH, Noble-Jamieson G, Barnes ND. Growth of long term survivors of liver transplantation. *Arch Dis Child*. 1999;80(3):235–40.
21. Reding R, Gras J, Sokal E, Otte JB, Davies HFS. Steroid-free liver transplantation in children. *Lancet*. 2003;362(9401):2068–70.
22. Saito T, Mizuta K, Hishikawa S, Kawano Y, Sanada Y, Fujiwara T, et al. Growth curves of pediatric patients with biliary atresia following living donor liver transplantation: Factors that influence post-transplantation growth. *Pediatr Transplant*. 2007;11(7):764–70.
23. Attie KM, Bengtsson BA, Blethen SL, Blum W, Cameron F, Carel JC, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3990–3.
24. Bonthuis M, Groothoff JW, Ariceta G, Baiko S, Battelino N, Bjerre A, et al. Growth patterns after kidney transplantation in European children over the past 25 years: An ESPN/ERA-EDTA registry study. *Transplantation*. 2019;137–44.

25. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult
26. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364–89.
27. Cheng Ee, Hill R, Beale K, Noble Ch, Faw cett J, Cleghom G. Long-Term Effect of Childhood Liver Transplantation on Body Cell Ma LIVER TRANSPLANTATION 2014 20:922–929.
28. Yamamoto H, Khorsandi H, Cortes M., Kawano Y, Dhawan A, McCall J., et al. Outcomes Liver Transplantation in Small Infants. 2019. *Liver transplantation.* 1561-1570
29. Alonso G, Duca P, Pasqualini T, D’Agostino D. Evaluation of catch-up growth after liver transplantation in children with biliary atresia. *Pediatr Transplantation* 2004; 8: 255–259.
30. Lee S, Kim J, Seong Choi G, Hyuck Ch, Kwon Ch, Choe Y, et al. Sustained linear growth and preserved renal function in 10-year survivors of pediatric liver transplantation. 2015. 835–840.