

Diagnóstico y tratamiento de niños con falla hepática aguda

(**Diagnosis and treatment of acute liver failure in children**)

Norberto Sotelo Cruz*

RESUMEN

Este artículo revisa la etiología, fisiopatología y tratamiento de los niños con falla hepática aguda. Hace énfasis en el manejo inicial de pacientes con falla hepática múltiple ocasionada por infecciones por virus y bacterias, medicamentos, toxinas naturales, enfermedades autoinmunes y tumores.

Palabras clave: Falla hepática aguda, etiología, fisiopatología, niños.

SUMMARY

This paper review the etiology, pathophysiology and treatment of children with acute liver failure (ALF). Emphasis is done regard the initial management of patients with multiple organ system involvement, due to virus or bacterial infections, autoimmune diseases and tumors.

Key words: Acute liver failure, etiology, pathophysiology, children.

La falla hepática aguda (FHA) es un síndrome poco frecuente, pero con una letalidad relativamente rara asociada a alta mortalidad y que frecuentemente requiere de un trasplante de hígado. En la FHA hay disfunción severa de los hepatocitos que conduce a trastornos neuropsiquiátricos que puede llegar a un estado de coma en pacientes previamente sanos.¹

Su etiología se relaciona con diversas condiciones clínicas, tanto de índole infecciosa como de otro origen; aproximadamente 50% de los casos corresponden a hepatitis por virus A, B, no A y no B, D ó E, y algunos otros virus como el de Epstein-Barr y citomegalovirus, herpes virus, parvovirus y adenovirus. También está asociado, en segundo lugar, a medicamentos hepatotóxicos como el acetaminofeno (por el amplio uso de éste), toxinas naturales y padecimientos metabólicos aún desconocidos y que se mencionan con el término vago de idiopáticos; en el cuadro 1 se pueden ver las principales causas por su frecuencia.²

CLASIFICACIÓN

De acuerdo al tiempo de evolución en los pacientes la FHA se califica como: *hiperaguda, aguda y subaguda*. Se considera aguda cuando el tiempo de evolución es menor de una semana, aguda de una a cuatro semanas y de 4 a 12 semanas se considera subaguda; cabe mencionar que el edema cerebral y los cambios neuropsiquiátricos son

Cuadro 1. Causas de falla hepática.

Infección viral. Virus de hepatitis A, B, C, D, E, herpes simplex, Epstein-Barr, CMV, herpes virus 6, influenza, ébola, marburg

Drogas. Paracetamol, isoniazida, nitrofurantoína, tetraciclina, ciprofloxacina, eritromicina, amoxicilina, ácido clavulánico, ácido valproico, halotano, sales de oro, propiltiouracilo, diclofenaco, sulfas

Toxinas. Hongos (*Amanita phalloides*), solventes orgánicos, hierbas medicinales, (ging-seng, valerianas), bacterias (cianobacterias, *Bacillus cereus*)

Miscelánea. Hígado graso agudo del embarazo, síndrome de Helpf, hepatitis autoinmune, Budd-Chiari, leucemia, linfoma, tuberculosis, síndrome de Reye.

* Servicio de Medicina Interna. Hospital Infantil del Estado de Sonora.

más evidentes en las primeras cuatro semanas de las alteraciones de la coagulación, el tiempo de protrombina suele ser mayor de 15 seg y los niveles de bilirrubinas son más elevados en aquellos pacientes que tienen más de una semana de evolución.³

CRITERIOS PARA CONSIDERAR FHA EN LOS NIÑOS

1. El antecedente negativo de enfermedad hepática crónica.
2. Que en la historia clínica haya datos sugestivos de hepatitis aguda.
3. La clara evidencia bioquímica de daño hepático.
4. Alteración de los índices básicos de la coagulación.
 - Tiempo de protrombina (TP) mayor de 15 segundos.
 - Índice internacional normalizado (INR) > 1.5.
5. Que la alteración del TP no corrija con la administración de vitamina K.
6. La presencia o ausencia de signos neuropsiquiátricos.^{2,3-5}

Además de las alteraciones de la coagulación, una de las complicaciones frecuentes en la evolución clínica de la FHA es la encefalopatía hepática (EH), que puede establecerse en cualquier fase clínica de pacientes con FHA, como en los casos con hepatopatías crónicas. Es importante identificar los signos tempranos de la EH, para lo cual se han propuesto escalas de calificación para la valoración de niños menores de tres años, que aún no se expresan con claridad; con este propósito se busca la presencia de signos, tales como: irritabilidad y síntomas del sueño; se usa también la escala de West Haven, adaptada para niños, pero en ellos no se contempla la toma de electroencefalograma^{2,5-7} (*Cuadros 2 y 3*).

Es importante señalar que en el desarrollo de FHA están involucrados los siguientes mecanismos:

1. LA DEFICIENTE PRODUCCIÓN DE ENERGÍA

El hígado es el órgano encargado de la producción y distribución de nutrientes en los estadios tempranos de la

alimentación; utiliza la cuarta parte de los requerimientos energéticos del organismo y durante la FHA puede presentarse una pérdida en la masa de hepatocitos y las necesidades de energía no disminuyen; esto probablemente se debe a que la respuesta inflamatoria sistémica en la FHA es la misma en ausencia de sepsis. Durante la falla hepática a menudo está impedido el depósito de glucógeno, por lo que disminuye la gluconeogénesis. Las grasas y las proteínas almacenadas se utilizan, lo que conduce a daño severo del tejido muscular y adiposo. La concentración de insulina, glucosa y la hormona del crecimiento aumenta, acentuando el paso catabólico para la gluconeogénesis; la hipoglucemia se torna persistente como consecuencia del aumento de la síntesis de glucagón y esto significa que los niveles de la glucosa deben ser monitoreados.⁸

La producción de los factores de la coagulación se afecta por falla hepática aguda, y esto se debe a que prácticamente todos los factores de la coagulación se producen en el hígado; lo mismo ocurre con los inhibidores de la coagulación y la fibrinólisis que también afecta la función de las plaquetas.

La disminución en la síntesis de los factores de la coagulación no está relacionada con deficiencia de vitamina K, pero ésta es un cofactor fundamental, por lo que su administración al paciente puede orientar o evidenciar la presencia de alteraciones de la coagulación en los enfermos con hepatitis aguda, al no corregir el TP con la aplicación de vitamina K. La disminución de la síntesis de proteínas necesarias para la coagulación conduce deficiencias para la formación de protrombina y factor VII, que interviene en las primeras fases de la hemostasis; estos cambios son los primeros que se observan a medida que la falla hepática progresá, y se van a encontrar también con alteraciones en los factores XI y XII; por tal motivo, se prolonga el tiempo parcial de tromboplastina. Los factores VIII y el fibrinógeno se sintetizan fuera del hígado, por lo que las cifras se encuentran dentro de lo normal o pueden estar elevadas, comportándose como

Cuadro 2. Evaluación de encefalopatía en niños de 1 a 3 años.

Grado	Clínico	Asterixis/reflejos	Signos neurológicos
Temprano (I y II)	Llanto inconsolable Insomnio Falta de atención para realizar tareas	Difícil identific/norm Difícil identific/hiperreflexia	Inquieto
Medio (III)	Somnolencia, estupor, agresividad	Difícil identific/hiperreflexia	Mayor inquietud
Tardío (IV)	Comatoso, (IV a) responde est. dolor IV b no responde	Ausente	Signos de decorticación

Bucuvalas J, Yazigi N, Squires RH. Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 149-168.

reactantes de la fase aguda. Otras alteraciones de la coagulación aparecen dependiendo del tiempo de evolución, por lo que en un paciente con hepatopatía crónica es posible encontrar diferentes trastornos de coagulación que involucran a factores procoagulantes, anticoagulantes, fibrinolíticos y antifibrinolíticos; mención especial debe hacerse a la disminución (menor del 20%) del factor V en sujetos jóvenes, ya que tal alteración es considerada como indicación para trasplante hepático.^{4,5,8}

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA (EH)

Son varios mecanismos implicados en la generación de la encefalopatía hepática (EH) y el principal factor relacio-

Cuadro 3. Escala de evaluación de signos neuropsiquiátricos en falla hepática escala de West Haven (modificada) para niños.

- Grado 1: Confusión, cambio de humor
- Grado 2: Somnoliento, desorientado comportamiento inadecuado
- Grado 3: Estuporoso pero obedece órdenes simples, atarggado
- Grado 4A: Comatoso pero reacciona a estímulos
- Grado 4B: Coma profundo

Cochrane JB, Losek JD. Acute failure in children. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23(2): 129-35.

Cuadro 4. Fisiopatología de encefalopatía hepática (amonio).

Bacterias intestinales producen ureasa y aminooxidases	Amonio	Músculo
Hígado lesionado	Hígado	Metabolismo de glutamina
No detoxifica	Glutaminasa	Transaminación de aminoácidos
Amonio	Metaboliza a urea	Catálisis
Circulación		Encima de glutamato
Líquido cefalorraquídeo	Altera metabolismo glucosa y osmolaridad	Deshidrogenasa
Cerebro	Exceso de toxinas	AMP-deaminasa
No tiene ciclo de urea	Aumento de amonio en astrocitos	
Efectivo, no convierte amonio a urea	Disfunción de mitocondrias	
depende de glutaminosintetasa de astrocitos	Inhibición por amonio de ácido tricarboxílico cetoglutarato	Inhibe la unidad post-sináptica (Depresión) funcional
	Fosfofructocinasa de tejido cerebral	SNC

Lizardi-Cervera J, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy. A review. *Ann Hepatol* 2003; (3): 122-30.

Lemberg A, Fernández MA. Hepatic encephalopathy, ammonia, glutamate, glutamine, and oxidative stress. *Ann Hepatol* 2009; 8(2): 95-102.

Blendis L. Hepatic encephalopathy forward to the past. *Gastroenterology* 2006; 130: 2239-2240.

nado con esta complicación que conduce a edema cerebral es la hiperamonemia; en el cuadro 4 se ilustra de manera esquemática los mecanismos involucrados. Adicionalmente se describen otros mecanismos que participan en EH, entre éstos los siguientes:

La acción del glutamato que es un neurotransmisor excitatorio liberado en la unión presináptica neuronal, activa el receptor de glutamato en el espacio extracelular presente en las membranas sinápticas, produciendo la activación de la señal de los transductores relacionados con estos receptores; esto conduce a remoción de glutamato por transportadores localizados en los astrocitos, provocando una sobresaturación de receptores con daño astrocítico secundario.

Otro mecanismo implicado es la relación con los *transportadores del glutamato*, pues a partir de la lesión hepática se genera una alteración del sistema glutamato en tejido cerebral, debido al acúmulo de sustancia tóxica, en lo que hay una disminución en la afinidad para el transporte de glutamato en los astrocitos (GLT-1) y se produce un incremento de glutamato en el espacio extracelular, que favorece la presencia de hipertensión intracraneal y esto tiene relación con la modificación del receptor de glutamato inducido por el aumento del amonio, manifestándose en el paciente por la desorientación y los trastornos cognitivos.^{9,10}

EL CICLO GLUTAMATO - GLUTAMINA

El glutamato se sintetiza a partir de la glucosa en el tejido del sistema nervioso central (SNC) cuando se presenta la falla hepática aguda o se ha desarrollado hipertensión portal, se modifica la concentración extra e intracelular de glutamato y se depleta el amonio a la concentración del glutamato cerebral, impidiendo el transporte del malato-aspartato para transferencia a nivel del citosol y la mitocondria; todo esto favorece la reducción de la tasa de piruvato-lactato en astrocitos; la barrera hematoencefálica (BH) formada por los astrocitos y las células endoteliales se afecta presentando un paso indiscriminado, de un lado a otro de la (BH) llegando hasta la apoptosis celular.

ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo que se genera durante la FHA altera la función neuronal; hay trastorno de la regulación de las citocinas, moléculas de adhesión con aumento de proteínas apoptóticas y se reduce el ATP y se inhibe la gluconéogenesis; hay también una reducción de la energía y disminución de la catalasa glutatión peroxidasa, que son parte de las enzimas antioxidantes, provocando daño cerebral.^{9,11}

Las benzodiazepinas endógenas, se supone que conforman el sistema «gabaérgico» activado por el amonio, sintetizando neuroesteroideos en los astrocitos. La sensibilidad de las neuronas por el ácido gamma-aminobutírico aumenta a los niveles de las benzodiazepinas endógenas y hay disminución del ciclo de la urea y de las enzimas dependientes de zinc y se acumula manganeso en los ganglios basales.

Otros factores de daño astrocítico tienen relación con la acción de algunas enzimas como la glutamatosintetasa, que interviene en el metabolismo del glutamato a glutamina y que son necesarias para detoxificación del amonio y para mantener homeostasis en el SNC; cuando la función enzimática disminuye hay aumento de la glutamina y puede actuar como osmol idiogénico, provocando tumefacción del astrocito, este edema citotóxico aumenta el edema vasogénico como ha sido observado en estudios histológicos.^{9,10}

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN LA FHA

Los procesos infecciosos en los niños durante la FHA, son responsables de 20% de los decesos y la sepsis suele ser responsable de las escasas contraindicaciones del trasplante hepático. Hay algunas funciones inmunes que se afectan, entre éstas la de los neutrófilos, tanto en su

adherencia como en su capacidad de eliminar bacterias. Además hay liberación de citocinas por la circulación porta, lo que favorece la bateremia en estos pacientes. Entre los agentes infecciosos que se encuentran con mayor frecuencia está el *Staphylococcus aureus*, aunque también sobresale la presencia de hongos.

Entre los factores de mal pronóstico en FHA están la agresividad manifestada en la clínica por la persistencia de la ictericia y la presencia de datos sugestivos de EH, que son considerados en el pronóstico, como se puede ver en el cuadro 5.

BASES PARA EL TRATAMIENTO

El tratamiento de la falla hepática (FH) aguda puede seguir dos vertientes: la primera centra su interés en el tratamiento médico enfocado a proporcionar los medicamentos que permitan promover la mejoría de las funciones fisiológicas para la recuperación del paciente; en esta etapa de tratamiento se considera usar plasmaféresis y exanguineotransfusión, para lo que es indispensable identificar tempranamente los indicadores de la falla hepática. En la segunda etapa se usa un sistema de tratamiento extracorpóreo con un hígado bioartificial conocido como BAL, por sus siglas en inglés, y el sistema de reciclado adsorbente molecular (MARS); finalmente el trasplante hepático¹²⁻¹⁹ (ver las recomendaciones generales del tratamiento en el cuadro 6).

A continuación se enlista el tratamiento médico básico usado en la FHA y EH y al final se resumen otras alternativas:

1. Dieta baja en proteínas 0.5 g/kg/día (0.8-1.5) reduce la concentración de amonio en el plasma, dar por v/oral si el paciente lo permite y aumentar el aporte cada 3-5 días, según la mejoría observada. Soluciones intravenosas de proteínas 40 g por día (máximo 80 g/día) en solución glucosada al 10%.
2. Solución intravenosa requerida según la edad con glucosa al 10%, para corregir acidosis y trastornos electrolíticos.

Cuadro 5. Factores de mal pronóstico.

1. Evaluación a grado 3-4 de escala West-Haven de encefalopatía
2. Cuadro agresivo de hepatitis A, C y B
3. Ictericia de más de 7 días en incremento antes de desarrollar encefalopatía
4. Edad menor de 10 años o más de 40 años
5. INR > 3.5
6. Nivel de bilirrubinas séricas > de 17.5 mg/dL

Cuadro 6. Medicamentos en el tratamiento de la encefalopatía hepática para niños y adolescentes.

Tratamiento	Dosis	Duración
Dieta	Proteínas 1.2 g x kg x día	Hasta comprobar movimiento intestinal y mejoría, continuar 2-3 evacuaciones intestinales por día. Hasta mejoría clínica 2-3 evacuaciones intestinales por día
Disacáridos no absorbibles	45 mL c/hora v/oral	
Lactulosa (B-galactósido fructosa)	15-45 mL intentar	
Aguda	20% enemas 200 g/L en sol. fisiológica	
Crónica		
Lactosa o lactitol (B-galactosidosorbitol)	Ofrecer 30 g	
Aguda		
Crónica		
Benzoato de sodio (elimina amonio-hipurato)	Ofrecer oral 5 g	Hasta mejoría clínica
Aspartato de ornitina (elimina amonio)	Oral ó IV, 9 g/día	Hasta mejoría clínica
* N-acetilcisteína	100 mg x k x 1 día IV	Hasta mejoría clínica
Antibióticos		
Neomicina	Oral de 3 a 6 g/día	1-2 semanas
Aguda	Oral 1-2 g/día	
Crónica		
Metronidazol	Oral 500 mg/día	
Rifaximina	Oral 400 mg	10 días
Flumazenil IV bloquea receptores de benzodiazepinas	1 mg/IV (bolos)	
Bromocriptina (agonista de receptor de dopamina)	Ofrecer oral 30 mg c/12 h	Continuar en caso de no responder con otro tratamiento

3. Balance hídrico estricto, (sonda Foley) y control de gases arteriales.
4. Prevenir el edema cerebral manteniendo la cabeza elevada 30°.
5. Catéter venoso central o Swanz-Ganz.
6. Intubación endotraqueal manteniendo la presión positiva en niveles altos, evitando la presión final inspiratoria (PaCO_2 de 28-30 mmHg).
7. Mantener temperatura corporal en menos de 37 °C.
8. Evite la sedación (narcóticas y benzodiazepina).
9. De ser necesario utilice midazolam.
10. Vitamina K, plasma fresco, sangre total, Factor VII recombinante, según las necesidades y mantener INR < 1.3.
11. Manitol 0.5-0.1 g/kg (en bolos) durante 15-30 min. Mantener la osmolaridad en 300-350 mOsm.
12. En caso de persistencia de la hipertensión intracranal use pentobarbital 100 mg en 15 minutos, seguido de infusión 1-3 mg/kg/hora.
13. Dopamina o norepinefrina en infusión.
14. Ranitidina 1-2 mg/kg/día IV, cada 12 horas.
15. N-acetilcisteína (NAC) para uso intravenoso 100-150 mg/kg cada 4 h por 48 horas, dividida en 500 mL de sol. glucosada 5% por 4 horas o calculada a

- 100 x kg diluida en 1,000 mL de sol. glucosada 5% por 16 horas.
16. Si no se dispone de vía intravenosa use NAC vía oral o por sonda nasogástrica 100 mg/kg/día cada 4 horas las primeras 16 horas, después a intervalos de cada 6-8 horas, según respuesta, hasta mejoría bioquímica. (Facilita síntesis de glutatión deplegado, mejora oxigenación, es sustrato de glutatión transferasa microsómica, mejora flujo sanguíneo, tiene acción antioxidante, es inmunomodulador).
17. Lactulosa 10-150 mL/día o dos sobres con polvo de 10 g cada 6 horas, por sonda enemas en solución al 30% utilizando polvo.
18. Neomicina por sonda nasogástrica 40 mg/kg/día, enemas al 2% cada 12-24 horas. Rifaximina de 400 mg a un gramo diario por sonda o vía oral.
19. Antibióticos de amplio espectro, lo necesario para infecciones agregadas.
20. En caso de falla renal considere procedimiento de diálisis.
21. Otra alternativa de tratamiento es aspartato de ornitina que proporciona sustrato para el ciclo de la urea y síntesis de glutamina. A dosis 9 g/día por dos semanas (3 g/cada 8 horas).

22. Otras alternativas: Exanguíneo-transfusión, hemodiálisis, - L-dopa 500 mg a 1 g/día para desplazar falsos neurotransmisores. Hígado bioartificial, dializador de fibra, sistema de reciclado adsorbente molecular (MARS), trasplante hepático.

ADENDUM

El tratamiento médico ha mostrado sus bondades cuando se inicia de manera oportuna; en este rubro la acetilcisteína por vía bucal ha mostrado ser una opción accesible, de bajo costo y efectiva, incluso cuando los pacientes han evolucionado a etapas I y II de la encefalopatía hepática.^{16,18,19}

Referencias

- Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewiz MR et al. Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006; 148(5): 652-658.
- Bucuvalas J, Yazigi N, Squires RH. Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 149-168.
- O'Grady JG, Schalman SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-275.
- Debray D, Cullufi P, Devictor D, Fabre M, Bernard O. Liver failure in children with hepatitis A. *Hepatology* 1997; 26(4): 1018-1022.
- Freeman RB, Gish RG, Harper A, Davis G, Vierling J, Lieblin L et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: Results and recommendations from MELD exception study group and conference (MESSAGE) for the approval of patient who need liver transplantation with diseases not considered by standard MELD formula. MELD Supplement. *Liver Transplantation* 2006.
- Lizardi-Cervera J, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy: A review. *Ann Hepatol* 2003; (3): 122-130.
- Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predict the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; (9): 2718-2723.
- Cochrane JB, Losek JD. Acute failure in children. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23(2): 129-135.
- Butterworth RF. Hepatic encephalopathy and brain edema in acute hepatic failure: does glutamate play role? *Hepatology* 1997; 25(4): 1032-1033.
- Lemberg A, Fernandez MA. Hepatic encephalopathy, ammonia, glutamate, glutamine, and oxidative stress. *Ann Hepatol* 2009; 8(2): 95-102.
- Blendis L. Hepatic encephalopathy forward to the past. *Gastroenterology* 2006; 130: 2239-2240.
- Fontana RJ. Acute liver failure including acetaminophen overdose. *Med Clin N Am* 2008; 92: 761-794.
- Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Espinoza B, Herrera-Gomar M, Zamora-Valdez D, Uribe M. Acute liver failure and the molecular absorbents recirculating system: early experience in a tertiary care Hospital in Mexico City. *Ann Hepatol* 2004; 3(4): 164-166.
- Ben-Ari Z, Vakin H, Tur-Kaspa R. N-acetylcysteine in acute hepatic failure (nonparacetamol induced). *Hepatol Gastroenterol* 2000; 47: 786-789.
- Sotelo-Cruz N, Villalobos-García L, Sánchez-Santillán RM. Uso de N-acetylcisteína en la encefalopatía secundaria a hepatitis por virus A, en una adolescente. *Rev Mex Pediatr* 1997; 64(6): 257-261.
- Kortsalioudaki C, Taylor MR, Cheeseman P, Bansal S, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transplantation* 2008; 14: 25-30.
- Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991; 324(26): 1852-1857.
- Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana LJ, Stravitz RT, Larson AM et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage nonacetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137(3): 856-864.
- Sotelo N, Durazo MA, Gonzalez A, Dhanakottti N. Early treatment with N-acetylcysteine in children with acute liver failure secondary to hepatitis A. *Annals of Hepatol* 2009; 8(4): 353-356.

Correspondencia:

Dr. Norberto Sotelo Cruz
Servicio de Medicina Interna
Hospital Infantil del Estado de Sonora
Reforma Núm. 355 Norte,
Colonia Ley 57
Hermosillo Sonora 83100
E-mail: norbertosotelo5@hotmail.com