

Fallo hepático agudo

Enrique Salcedo Lobato⁽¹⁾, María Mercadal Hally⁽²⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

⁽²⁾Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Salcedo Lobato E, Mercadal Hally M. Fallo hepático agudo.

Protoc diagn ter pediatr. 2023;1:361-376



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y
NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

RESUMEN

- Identificación rápida de la insuficiencia hepática aguda grave: coagulopatía y/o encefalopatía.
- Traslado a un centro con cuidados intensivos pediátricos y programa de trasplante hepático. Comprobar que las condiciones de traslado no deterioren al paciente.
- Realizar estudio diagnóstico etiológico exhaustivo, priorizando aquellas causas con tratamiento específico o que contraindiquen trasplante.
- Iniciar el tratamiento con medidas generales de soporte:
 - Monitorización de constantes y presión venosa central, glucemia, gasometría e iones y equilibrio ácido-base, función hepática y coagulación, función renal y hemograma.
 - Elevación de la cabecera de la cama. Mantener la cabeza semiflexionada.
 - Evitar los estímulos sensoriales y, si hay agitación psicomotora, sedación con intubación.
 - Balance hídrico. Evitar la hipervolemia. Colocación de catéter de Swan-Ganz.
 - Sucralfato, preferiblemente, o anti-H2 o inhibidores de la bomba de protones (IBP) como profilaxis de la hemorragia gastrointestinal.
 - Plasma fresco o derivados solo en caso de hemorragia o procedimientos invasivos.
 - Prevención de la encefalopatía hepática: lactulosa o lactitol. Restricción proteica (1 g/kg/día) en caso de encefalopatía II; dieta absoluta si el grado de encefalopatía es mayor.
 - Prevención del edema cerebral.
 - Profilaxis de la infección: descontaminación intestinal, antibioterapia intravenosa y profilaxis antifúngica.

- Tratamiento del edema cerebral: manitol (0,5 g/kg/6 h). Suero salino hipertónico. Hiperventilación mecánica (mantener PaCO₂ < 35 mmHg). Medidas de depuración extrarrenal. Inducción de coma barbitúrico. Colocación de un sensor de presión intracraneal si encefalopatía grado III-IV.
- Evitar la hipovolemia, hipotensión y los fármacos nefrotóxicos. Si insuficiencia renal, medidas de depuración extrarrenal (hemodiafiltración).
- Despistaje infeccioso. Antibioterapia empírica si se sospecha infección. Modificación de los antibióticos según los gérmenes aislados y antibiograma.
- Si no existe recuperación y los índices pronósticos indican mala evolución, establecer precozmente la indicación de trasplante e incluirlo en lista de espera con urgencia 0, antes de que aparezcan contraindicaciones absolutas al trasplante o encefalopatía grado IV.

El fallo hepático agudo (FHA) se caracteriza por la incapacidad del hígado de cumplir sus funciones de biosíntesis, regulación y detoxificación, en pacientes sin patología hepática previa. Por su elevada mortalidad, se deberá buscar etiologías potencialmente tratables y establecer precozmente medidas de soporte, prevención y tratamiento de las complicaciones. Es prioritaria la valoración precoz de indicación de trasplante hepático, único tratamiento con claro beneficio sobre la mortalidad en FHA grave.

El FHA pediátrico se define como un síndrome clínico de afectación multisistémica con alteración grave de la función hepática, de comienzo agudo (< 8 semanas), con o sin encefalopatía, con alteración de la coagulación [tiempo de protrombina (TP) > 15 segundos o INR > 1,5 con encefalopatía, o TP > 20 segundos o INR > 2 sin encefalopatía] y sin hepatopatía previa conocida. El FHA neonatal, definido como el fracaso de la función de síntesis hepática en los primeros 28 días de vida, tiene una etiología y pronóstico diferente al FHA del niño más mayor.

1. ETIOLOGÍA

En la **Tabla 1** se recogen las principales causas de FHA pediátrico. Las principales causas identificadas son las infecciosas, tóxico-medicamentosas, inmunológicas, metabólicas y vasculares. El FHA de etiología no determinada puede alcanzar hasta la mitad de los casos, con menor tasa de recuperación espontánea, más frecuencia de trasplante y mortalidad que otras etiologías.

1.1. Infecciones

Las hepatitis virales son la causa más frecuente de FHA de etiología conocida, variando la frecuencia del agente según la edad.

- Hepatitis noA-noE: la más frecuente en países desarrollados. Habitualmente periodo prolongado de tiempo entre la ictericia y la encefalopatía. Curso grave y poca capacidad de regeneración. Puede acompañarse de anemia plásica.

Tabla 1. Etiologías del fallo hepático agudo

	Infecciones	Fármacos/toxinas	Metabólico/inmune	Cardiovascular
Lactantes ≤1 año	<ul style="list-style-type: none"> • Herpes simplex* • Echovirus • Adenovirus • VEB • Hepatitis B • Parvovirus • Sarampión • Herpes virus 6 • Enterovirus* 	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol* 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad hepática aloimmune gestacional* • Galactosemia • Tirosinemia • Intolerancia a fructosa • Defecto oxidación ácidos grasos* • Enf. mitocondrial* • S. hemofagocítico • Niemann-Pick tipo C • Disfunción células NK* 	<ul style="list-style-type: none"> • Ventriculo izqdo. hipoplásico • Asfisia/hipoxia • Miocarditis
Preescolares y escolares	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis A-E • Leptospirosis • VEB* 	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol* • Ácido valproico • Isoniacida • Halotano • Fósforo • Ácido acetilsalicílico • Vitamina A 	<ul style="list-style-type: none"> • H. autoinmune* • S. hemofagocítico • Disfunción células NK • E. Wilson • Defecto oxidación ácidos grasos • Leucemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía cardíaca • Miocardiopatía • S. Budd-Chiari • Miocarditis
Adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis A*-E • Fiebre amarilla • Dengue • Fiebre de Lassa 	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol* • Inhibidores MAO • Envenenamiento por hongos • Toxina <i>Bacillus cereus</i> • Tetraciclinas • Éxtasis 	<ul style="list-style-type: none"> • E. Wilson* • H. autoinmune* • Protoporfirina • Defectos oxidación ácidos grasos • Hígado graso del embarazo 	<ul style="list-style-type: none"> • S. Budd-Chiari • Insuficiencia cardíaca congestiva • Golpe de calor • Shock

VEB: virus Epstein-Barr; NK: natural-killer; MAO: monoaminoxidasa.

*Causas más frecuentes.

- Virus de la hepatitis A (VHA): la más frecuente en países no desarrollados, mucho menos frecuente en nuestro medio y mejor pronóstico. Riesgo estimado de FHA del 0,1-0,4%, pudiendo aumentar si existe enfermedad hepática de base.
- Virus de la hepatitis B (VHB): FHA en países endémicos y sin programas de vacunación.
- Virus de la hepatitis C (VHC), excepcional como causa de FHA.
- Virus de la hepatitis E (VHE): frecuente en países endémicos (México, India, Pakistán, sudeste de Asia) y en viajeros procedentes de dichas zonas. Casos esporádicos en países occidentales.

- Otros virus: Epstein-Barr (VEB), parvovirus B19, citomegalovirus (CMV), herpes 6, adenovirus, enterovirus (Echovirus, coxsackie A y B), varicela, sarampión, fiebre amarilla, dengue, etc.

Otras causas no virales son excepcionales: cuadros sépticos bacterianos, sífilis, leptospirosis, brucelosis, tuberculosis, fiebre Q, *Plasmodium falciparum* y *Entamoeba histolytica*.

1.2. Fármacos/tóxicos

Los **fármacos** y productos de herbolario son la segunda causa en países desarrollados (véase **Tabla 2**). Son muchos los fármacos implicados, principalmente antitérmicos/analgésicos, antibióticos y fármacos con acción sobre el sistema nervioso central (lista disponible en www.livertox.nih.gov). El más frecuente en pediatría es el paracetamol en ingesta aguda de dosis > 100 mg/kg. La ingesta crónica de dosis altas (> 90 mg/kg/día, > 15 mg/kg/4 horas) puede provocar hepatotoxicidad en ciertas circunstancias (uso asociado de otros fármacos hepatotóxicos, lactantes, ayuno prolongado). El tipo de lesión histológica es variable, siendo más grave la necrosis hepatocelular que la colestasis o esteatosis. La ictericia tiene gran valor pronóstico (9-12% mortalidad o trasplante). En general, tiene mejor pronóstico que el FHA de etiología infecciosa.

Según el mecanismo de producción de la lesión hepática se definen dos grupos:

- Hepatotoxicidad directa, dosis-dependiente (p. ej., paracetamol).
- Reacción idiosincrásica, dosis-independiente (isoniacida, propiltiouracilo, halotano,

Tabla 2. Fármacos y tóxicos asociados a FHA

Antiinfecciosos	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina-clavulánico • Isoniacida • Trimetoprim-sulfametoxazol • Tetraciclinas • Quinolonas • Macrólidos • Nitrofurantóina • Rifampicina • Antifúngicos: voriconazol, ketoconazol
Analgésicos/antitérmicos	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol • Salicilatos • Ibuprofeno • Otros AINE
Antiepilépticos	<ul style="list-style-type: none"> • Fenitoína • Valproato • Carbamazepina • Felbamato
Antidepresivos	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) • Antidepresivos tricíclicos • Trazodona (SSRI)
Inmunomoduladores	<ul style="list-style-type: none"> • Metotrexato • Azatioprina • Biológicos (infliximab, basiliximab)
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Propiltiouracilo • Halotano • Amiodarona • Disulfiram • Fenotiacina • Disolventes industriales (tetracloruro de carbono, tricloroetileno, fósforo blanco)
Drogas de abuso	<ul style="list-style-type: none"> • “Éxtasis” (3,4-metilendioxiacetamfetamina, MDMA) • Cocaína • Inhalación de pegamento
Medicina alternativa/productos de herbolario	<ul style="list-style-type: none"> • Pirrolizidina • Camedrio • Poleo • Otros

Información ampliada disponible en: www.livertox.nih.gov

valproato sódico) y de peor pronóstico. En el FHA provocado por valproato debemos sospechar enfermedad mitocondrial (Alpers-Huttenlocher); está contraindicado el trasplante.

Tóxicos. Entre los tóxicos de origen natural destaca la amatoxina, presente en los hongos del género *Amanita* (*A. phalloides*), *Bacillus cereus* y la aflatoxina (toxina producida por hongos presentes en cultivos de maíz y frutos de cáscara). El diagnóstico de sospecha se realiza por la relación temporal entre la ingesta de alimentos sospechosos y el inicio de los síntomas, la potencial hepatotoxicidad del alimento, la identificación de la toxina (si es posible) y la lesión histológica. El daño hepático es dosis dependiente, lo que hace excepcional los casos graves en pediatría. También producen FHA algunos disolventes industriales y la intoxicación por arsénico.

1.3. Errores innatos del metabolismo

Responsables del 10% de los casos de FHA en Europa y Norteamérica. Debemos sospechar causa metabólica del FHA sobre todo en recién nacidos o lactantes con afectación general grave. La sintomatología es inespecífica, pudiendo existir disfunción grave sin ictericia o colestasis significativa. El diagnóstico precoz es fundamental, pueden necesitar un tratamiento específico (p. ej., galactosemia, tirosinemia) o estar contraindicado el trasplante, como ocurre en algunos casos de afectación multisistémica (citopatías mitocondriales, enfermedad de Niemann-Pick tipo C). Según la edad, las causas metabólicas de FHA más frecuentes son:

- **< 6 meses:** galactosemia, tirosinemia, Niemann-Pick tipo C, enfermedades mitocondriales y defectos del ciclo de la urea.

- **6 meses-4 años:** enfermedades mitocondriales (defectos de oxidación de ácidos grasos), intolerancia hereditaria a la fructosa, citrulinemia tipo 1.
- **> 5 años:** enfermedad de Wilson, enfermedades mitocondriales (defectos de oxidación de ácidos grasos).

Debemos sospechar **enfermedad de Wilson** (EW) en casos de FHA con anemia hemolítica Coombs negativa, hiperbilirrubinemia marcada sin elevación de fosfatasa alcalina. La ceruloplasmina puede estar disminuida en el fallo hepático; la cupremia y la cupruria pueden estar elevadas de modo no específico en el FHA, pero deben ser determinados. En adultos, la combinación de un cociente fosfatasa alcalina/bilirrubina total < 4 combinado con aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) > 2,2 proporciona una sensibilidad y especificidad muy elevada, pero su utilidad en población pediátrica no está evaluada. El diagnóstico rápido de FHA por enfermedad de Wilson (EW) es esencial, dado su pronóstico fatal sin trasplante urgente.

1.4. Disregulación inmune

1. **Hepatopatía autoinmune (HAI).** Se han detectado marcadores de autoinmunidad [anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (AML) y microsomales de hígado y riñón (LKM)] en > 25% de los casos de FHA, sin diferencias según sexo o edad en > 2 meses, por lo que debe considerarse la existencia de un mecanismo autoinmune fuera del periodo neonatal. Sin embargo, establecer un diagnóstico de certeza de HAI es con frecuencia un reto, pues los scores diagnósticos tienen baja sensibilidad en niños con FHA. La positi-

vidad de anticuerpos no elimina la necesidad de excluir otros diagnósticos. La elevación de IgG o determinados hallazgos histopatológicos, como la lesión centrolobulillar (necrosis) y la hepatitis de interfase, sugerirán una HAI. El FHA es más frecuente en las tipo II en lactantes y niños pequeños. La decisión de iniciar tratamiento con corticoides en muchos casos es controvertida, sin claro beneficio en la supervivencia.

Un caso especial de autoinmunidad es la hepatitis de células gigantes con anemia hemolítica Coombs positiva, infrecuente y de mal pronóstico, en la que el trasplante hepático no está indicado.

2. **Enfermedad hepática aloinmune gestacional** (GALD por sus siglas en inglés, antigua hemocromatosis neonatal). Causa de fallo hepático neonatal grave con acúmulo de hierro extrahepático que se puede determinar mediante biopsia de glándulas salivares. Se ha demostrado un mecanismo autoinmune, con activación del complemento del feto por la IgG materna. Además de manifestaciones de disfunción hepática como hipoglucemia, hipoalbuminemia, coagulopatía grave y ascitis, se caracteriza por importante elevación de ferritina (> 1.000 ng/ml) e índice de saturación de transferrina ($> 95-100\%$) y transaminasas escasamente alteradas. La infusión de inmunoglobulinas a la gestante desde el segundo trimestre reduce el riesgo de la enfermedad en siguientes embarazos.
3. **Linfohistiocitosis hemofagocítica**. Disfunción inmune que se puede manifestar como FHA. Habitualmente incluye fiebre, hepatosplenomegalia, marcada elevación de tran-

saminasas, citopenias, hipertrigliceridemia, ferritina muy elevada (hasta > 5.000 ng/dl), hipofibrinogenemia y aumento del receptor soluble de IL-2 (CD25). Debe recibir tratamiento médico, pues el trasplante no corrige la enfermedad de base.

1.5. Otras causas

- **Enfermedades neoplásicas**. Puede producirse FHA en la infiltración hepática tumoral masiva, como linfomas y leucemias.
- **Isquemia**. El hígado es un órgano extraordinariamente resistente a la isquemia, pero puede aparecer FHA en el shock muy grave, insuficiencia cardiaca, ventrículo izquierdo hipoplásico, miocardiopatías, etc. La necrosis centrolobulillar es característica. La hipoperfusión hepática también puede ocurrir en el síndrome de Budd-Chiari, enfermedad veno-oclusiva o en abuso de algunas drogas (cocaína, metanfetamina).

1.6. Fallo hepático recurrente

Se han descrito casos excepcionales de episodios recurrentes de FHA tras la recuperación completa de la función hepática. Aparte de reexposición a tóxicos, son causas conocidas de fallo hepático recurrente las hepatitis virales, hepatitis autoinmune, metabopatías (defectos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga y del ciclo de la carnitina, hepatopatías mitocondriales, la deficiencia de dihidroliopamida deshidrogenasa (DLD) (MIM 246900). También se han descrito alteraciones genéticas que producen FHA recurrente, el síndrome de Wolcot-Rallison (MIM 226980) y mutaciones en el gen NBAS (NeuroBlastoma Amplified Sequence) y del gen SCYL1 (MIM 607982).

2. CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas son variables, dependen de la edad y la etiología. En el recién nacido y lactante suelen ser inespecíficas, como afectación del estado general, vómitos; son lactantes anictéricos en los que predomina hipoglucemia, rechazo de la alimentación o signos neurológicos (coma, convulsiones). En niños mayores de un año, previamente sanos, suele haber una fase prodrómica de duración variable (días a semanas) de malestar, anorexia, astenia, dolor abdominal, fiebre (que no indica causa infecciosa), con aparición tardía de la ictericia, aunque puede faltar (especialmente en metabolopatías). En la fase icterica el paciente sufre un empeoramiento clínico progresivo y/o un deterioro de los parámetros de función hepática. La encefalopatía hepática en distinto grado se identifica en más de la mitad de los casos; también pueden presentar ascitis y convulsiones. La encefalopatía es menos frecuente en menores de tres años y en la intoxicación por paracetamol.

3. DIAGNÓSTICO

El proceso diagnóstico debe orientarse a conocer si la situación del paciente es subsidiaria de tratamiento, así como a valorar las posibilidades de evolución favorable con su hígado nativo o la necesidad de trasplante hepático. La orientación diagnóstica del fallo hepático agudo debe realizarse en tres pasos sucesivos:

1. **Confirmación del FHA.** Se basa en la clínica y en las alteraciones de laboratorio. Hay que descartar otras causas de disminución de la actividad de protrombina (coagulopa-

tía de consumo, malabsorción), así como de encefalopatía. Son signos de alarma las transaminasas muy elevadas, el alargamiento del tiempo de protrombina que no responde a vitamina K, la ictericia persistente con aumento progresivo de la bilirrubina, la disminución del tamaño del hígado y la disminución del nivel de conciencia. La disminución brusca de las transaminasas implica mal pronóstico.

2. **Diagnóstico etiológico.** Se basa en una historia clínica detallada (exposición a virus, ingesta de tóxicos o fármacos, antecedentes familiares, consanguinidad paterna, enfermedad extrahepática), una exploración física cuidadosa y en investigaciones complementarias (analítica, técnicas de imagen y ocasionalmente histológicas).
3. **Diagnóstico de las complicaciones asociadas al FHA.**

4. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Para el diagnóstico etiológico se realizarán las siguientes pruebas:

- Serología de virus: VHA, VHE, VHB, VHC, VEB, CMV, VIH y otros (parvovirus B19, adenovirus, etc.), ADN-VHB, ARN-VHC.
- Estudio bacteriológico, cultivos de sangre y orina, serología.
- Tóxicos en sangre (niveles paracetamol) y orina.
- Inmunoglobulinas y autoanticuerpos (ANA, antimúsculo liso, anti-LKM).

- Test de Coombs.
- Estudio de metabolopatías: **α_1 -antitripsina** (incluyendo fenotipo o genotipo, según disponibilidad) y **enfermedad de Wilson (EW)**: ceruloplasmina, cupruria, cupremia. Cocientes FA/BT y AST/ALT. Además, en **lactantes** añadir succinil-acetona en orina. Aminoácidos en sangre y orina. Ácido láctico y equilibrio ácido-base en sangre. Ácidos orgánicos y cuerpos reductores en orina. Galactosa-1-fosfatouridil-transferasa eritrocitaria. Cultivo de fibroblastos. Lipasa ácida lisosomal. Biopsia muscular. Espectrofotómetro de masa (tándem-masa).

4.1. Estudio de la función hepática

- Enzimas de necrosis: ALT, AST. Generalmente muy elevadas, salvo en las metabolopatías. Su disminución brusca puede deberse a “agotamiento” celular (mal pronóstico) o, de forma más lenta, a recuperación.
- Parámetros de colestasis: bilirrubina total y fraccionada. La gammaglutamil transpeptidasa no suele elevarse.
- Coagulación: alargamiento de tiempo de tromboplastina parcial activada y tiempo de protrombina (TP)/INR, no modificándose con la administración de vitamina K. Disminución de factores: V, VII (ambos con vida media corta, son menos influenciados por las infusiones de plasma), AT III, fibrinógeno y otros.
- Disminución de síntesis de: albúmina, colesterol, glucemia, colinesterasa, urea.
- Amoniemia (disminución de la depuración). Se correlaciona bien con el grado de afectación hepática, pero no con el de la encefalopatía. Cifras de amonio > 150 μ M son predictores de hipertensión intracraneal y edema cerebral.

4.2. Valoración de la función renal

Filtrado glomerular.

4.3. Despistaje infeccioso

Hemocultivo, urocultivo, serologías.

4.4. Otras determinaciones

- Hemograma: anemia hemolítica (enfermedad de Wilson) o disminución de series por aplasia medular.
- Estudio ácido-base, electrolitos, fósforo y magnesio.
- Grupo sanguíneo y pruebas cruzadas (transfusiones, posible trasplante).
- Estudio cardiológico y radiografía de tórax. Ecografía abdominal y ecografía-doppler. Descartar lesiones ocupantes de espacio y/o valorar signos de hipertensión portal. La disminución del tamaño hepático en la ecografía es signo de mal pronóstico.
- Biopsia hepática. Aunque su utilidad es limitada y suele estar contraindicada la biopsia por punción debido a la alteración de la coagulación, debemos valorar su realización por acceso transyugular. Los hallazgos histológicos nos pueden ayudar al diagnóstico etiológico y orientarnos sobre el pronóstico.

Tabla 3. Control analítico y clínico del paciente pediátrico con FHA

Estudios iniciales			
Analítica <ul style="list-style-type: none"> • TP, INT, bilirrubina (total y directa), proteínas totales, albúmina, amonio, glucosa, AST, ALT, GGT, ferritina • Factores de coagulación • Ionograma • Hemograma • Equilibrio ácido-base 		Otros <ul style="list-style-type: none"> • EEG (no es específico, ondas lentas y trifásicas en caso de encefalopatía, útil para el seguimiento) • Radiografía de tórax 	
Frecuencia según clínica de encefalopatía	Grado 0-1 Grado I: trastorno mental leve	Grado II: confusión	Grado III: estupor Grado IV: coma
EEG	Normal o cambios mínimos	Lento generalizado	III: lento anormal IV: ondas delta
Monitorización continua			Constantes vitales
Cada 30 min			Valoración NRL
Cada 60 min		Valoración NRL	
Cada 2 horas	Valoración NRL		
Cada 4 horas		Glucemia	Glucemia
Cada 6 horas	Glucemia		Analítica completa
Cada 8 horas		Analítica completa	
Cada 12 horas	Analítica completa (espaciar a cada 24 horas si estabilidad clínico-analítica)		

Modificada de Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Clin Liver Dis. 2018; 22(4): 773-805.

5. TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en medidas generales, medidas específicas según la etiología y las complicaciones que aparezcan, y en medidas extraordinarias.

5.1. Medidas generales

Es aconsejable monitorizar el estado de conciencia, las constantes vitales (temperatura, frecuencia cardíaca, tensión arterial), frecuencia y patrón respiratorio, saturación arterial transcutánea, presión venosa central, balances y control de

diuresis. Se deberán realizar controles analíticos periódicos tal y como se especifica en la **Tabla 3**.

5.1.1. Tratamiento de la encefalopatía hepática

La EH cubre un amplio espectro de gravedad, desde la alteración leve hasta el coma (grado la IV, **Tabla 4**). La evolución a grado III-IV es un signo de mal pronóstico por el riesgo de edema cerebral e hipertensión intracraneal. La alteración neurológica debida a alteraciones hidroelectrolíticas, descompensaciones metabólicas o inestabilidad hemodinámica puede actuar como factor de confusión.

Tabla 4. Estadios clínicos y EEG de la encefalopatía hepática

Estadio	Clínica	EEG
Grado I: trastorno mental leve	Orientación espacial alterada, pródromos cambios en el ritmo del sueño, alteraciones menores de la conciencia o de la motricidad, tembor, alteración del humor o de la conducta (euforia, depresión, irritabilidad, agresividad), trastornos de la alimentación, hiperventilación	Normal o cambios mínimos
Grado II: confusión	Confuso, desorientación, conducta inadecuada, somnolencia letargia/agitación, responde a órdenes, hiperventilación, disartria, asterixis, hipertonia, hiperreflexia, <i>flapping</i>	Lento generalizado
Grado III: estupor	Estuporoso, desorientación, dormido casi todo el tiempo pero se despierta con la voz, contesta y obedece órdenes sencillas, responde a estímulos, respuestas incoherentes, temblor intencional, lenguaje inarticulado, Babinsky positivo, <i>flapping</i>	Lento anormal
Grado IV: coma	<ul style="list-style-type: none"> IVa: responde a estímulos dolorosos, coma, reflejo pupilar y reflejos osteotendinosos presentes, hipotonía IVb: no responde a estímulos, ausencia de movimientos espontáneos, respiración irregular, pupilas perezosas, posible postura de decorticación o descerebración, coma profundo, no reflejos osteotendinosos ni respuesta pupilar, hipertonia, postura de descerebración, hipo o arreflexia 	Ondas delta

Medidas profilácticas

- Evitar los factores desencadenantes, circunstancias agravantes y la sobrecarga de líquidos. Tratar de forma precoz la hipoglucemia y la hipokaliemia.
- Para evitar el sobrecrecimiento bacteriano y la producción de amonio se utiliza lactulosa (3,3 g/5 ml; 1-2 ml/kg cada 4-6 horas). Para la descontaminación intestinal se puede añadir rifaximina (dosis 20 mg/kg/día).
- Para la profilaxis de hemorragia digestiva se deben iniciar inhibidores de bomba de protones (IBP) omeprazol/pantoprazol/esomeprazol (1-2 mg/kg/día v.o. o i.v.), ranitidina (1,5-2 mg/kg/6 h i.v.) o sucralfato (250 mg-1 g/4 h, v.o. o SNG).
- Evitar el uso de sedantes (benzodiazepinas). Si precisa analgesia, utilizar metamizol magnésico. Si es imprescindible la sedación: clor-

metiazol (bolo de 10 mg/kg, perfusión de 5-10 mg/kg/h) o prometazina (0,1-0,5 mg/kg/dosis cada 4-6 horas).

- Dieta hipoproteica (0,5-1 g/kg/día) en caso de encefalopatía grado I-II. En encefalopatía grado III o IV, dieta absoluta. La nutrición parenteral evita el hipercatabolismo proteico sin aumentar excesivamente los metabolitos nitrogenados. En la nutrición parenteral, utilizar fórmulas con mayor proporción de aminoácidos ramificados (F080). El aporte exógeno de arginina en la nutrición parenteral puede disminuir el amonio. Los lípidos han de aportarse en un 75% como MCT y a 0,5 g/kg/día. Administrar glucosa para mantener la glucemia > 100 mg/dl sin glucosuria.

5.1.2. Tratamiento del edema cerebral/ hipertensión intracraneal

El edema cerebral es la causa de muerte más frecuente en el FHA, su presencia exige traslado

a un centro con programa de trasplante hepático. Las manifestaciones clínicas aparecen con presión intracraneal (PIC) mayor de 30 mmHg y son: hipertensión arterial sistólica mantenida o paroxística, hipertonia, hiperreflexia e hiperventilación central. La tomografía axial computarizada craneal solo es útil en casos muy avanzados. Son factores de alto riesgo para su desarrollo la encefalopatía grado III-IV y amonio sérico > 200 $\mu\text{M/L}$.

Medidas profilácticas para evitar aumento de la PIC

- Elevación de la cabecera de la cama 30° y mantener la cabeza semiflexionada para favorecer el drenaje venoso.
- Evitar la sobrecarga de líquidos. Restringir hasta el 50-75% de necesidades basales.
- Evitar maniobras que aumentan la PIC: tos, vómitos, maniobras de Valsalva, escalofríos, convulsiones, agitación y restricción de estímulos sensoriales (luz, dolor, aspiraciones traqueales, punciones venosas, enemas).
- Intubación si encefalopatía grado III-IV o Glasgow < 8.
- EEG seriados/continuo o potenciales evocados troncoencefálicos.
- Hipotermia moderada: $35,5^\circ\text{C}$.

Existe controversia sobre la necesidad de monitorización precoz de la PIC de modo sistemático. Se aconseja colocar el sensor de PIC en encefalopatía grado III-IV. Antes de su colocación debe realizarse una TAC cerebral y disponer de un estudio de coagulación.

El objetivo es mantener la PIC por debajo de 20 mmHg y la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos presión intracraneal) por encima de 50 mmHg. Otros procedimientos alternativos son la ecografía-doppler transcraneal, saturación de oxígeno en sangre venosa de la yugular externa o medición del flujo sanguíneo cerebral mediante técnicas no invasivas.

Medidas terapéuticas

- Restricción hídrica y diuresis forzada con manitol al 20% a 0,5-1 g/kg/día intravenoso. Su administración exige un control de la osmolaridad plasmática. El objetivo es mantener la osmolaridad en 290-320 mOsm/L y mejorar el flujo sanguíneo cerebral por sus efectos sobre la microcirculación. También se puede administrar suero salino hipertónico para mantener natremia entre 145-150 mEq/L, útil sobre todo en casos de hipotensión. Debemos evitar balances positivos. Puede administrarse furosemida en caso de sobrecarga de líquidos o hipoosmolaridad. Deben utilizarse medidas de depuración extrarrenal (hemofiltración) si fracasa el manitol o hay insuficiencia renal.
- Hiperventilación mecánica, mantener una $\text{PaCO}_2 < 30-35$ mmHg (la PEEP puede empeorar la perfusión hepática). Intubación y ventilación mecánica si encefalopatía > grado II, o incluso antes si agitación intensa, hipoxia o traslado.
- En el caso de HIC refractaria a los agentes osmóticos (manitol y salino hipertónico) se puede ensayar la hipotermia terapéutica ($32-34^\circ\text{C}$), que ha demostrado su eficacia en adultos.

Otros fármacos

- El flumaceniil mejora transitoriamente el grado de encefalopatía, si bien no mejora la supervivencia. La falta de respuesta indica mal pronóstico.
- Las prostaglandinas (PGE1) aumentarían la perfusión del sistema porta, con efecto trófico sobre el hepatocito. Se inicia a 0,1-0,2 µg/ kg/h, subiendo hasta 0,4-0,6 µg/kg/h en función de la tolerancia hemodinámica.
- La N-acetilcisteína mejora la función hemodinámica, pero su uso en FHA de etiología distinta a la intoxicación por paracetamol no ha demostrado mejoría de la supervivencia.

5.1.3. Alteración de la función renal

Si la insuficiencia renal aparece en el momento de inicio del FHA debemos considerar causas tóxicas (paracetamol, hongos, drogas de abuso). Se debería mantener un volumen circulante adecuado para preservar la perfusión renal y cerebral. Puede ser una insuficiencia prerrenal con elevación de la creatinina plasmática (deshidratación o hemorragia gastrointestinal), un fracaso renal funcional o síndrome hepatorenal (volemia normal, sodio en orina <20 mmol/L, sedimento normal y oliguria) o una necrosis tubular aguda (sodio en orina >20 mmol/L, sedimento anormal y oliguria), más infrecuente. La creatinina sérica es el mejor indicador de la función renal, dado que la síntesis hepática de urea está disminuida.

Medidas preventivas

Evitar hipovolemia e hipotensión arterial (disminuye la perfusión renal). Mantener PVC entre 3-8 mmHg y evitar los factores desencadenan-

tes (fármacos nefrotóxicos, diuréticos a altas dosis, paracentesis masiva sin infusión de albúmina, hemorragia gastrointestinal).

Medidas terapéuticas

- Noradrenalina en hipotensión persistente con adecuado volumen intravascular.
- La terlipresina mejora la función circulatoria, con aumento de perfusión renal por vasoconstricción del lecho arterial esplácnico y, secundariamente, supresión de la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos. Datos recientes muestran que los análogos de la vasopresina aumentan la perfusión cerebral sin elevar la PIC.
- Medidas de depuración extrarrenal (hemodiálisis, hemofiltración continua o hemoperfusión). Considerar la colocación de soporte hepático artificial MARS (sistema de recirculación de absorbentes moleculares).

5.1.4. Alteración de la coagulación

A pesar de la coagulopatía grave, es infrecuente el sangrado espontáneo significativo. Además del descenso de los factores procoagulantes, también hay una disminución de los factores anticoagulantes, antitrombina III, proteína C y proteína S. Son signos de mal pronóstico un factor V <17%, un factor VII <8% y un INR >4. Algunos autores sugieren que técnicas como el tromboelastograma podrían ser superiores en la evaluación del riesgo de hemorragia comparado con el TP o INR.

Medidas

- Profilaxis de hemorragia digestiva alta ya comentada.

- La administración de plasma solo ha de considerarse en caso de hemorragia activa o procedimientos invasivos. Algunos autores prefieren la administración del factor VII recombinante, que es más eficaz que el plasma y evita riesgos infecciosos.
- Vitamina K, 1 mg/kg/día i.v. (dosis máx. 10 mg/día).
- Concentrado de plaquetas si trombopenia $< 50.000/\text{mm}^3$ si se va a realizar alguna técnica invasiva con riesgo de sangrado.

5.1.5. Alteraciones metabólicas, hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base

Existe hipoglucemia en el 40% de los pacientes debida a la pérdida de masa hepatocitaria. Se observan alteraciones de la homeostasis del sodio prácticamente en todos los pacientes.

Medidas

- Monitorización frecuente de la glucemia, con el objetivo de mantenerla en 100-150 mg/dl. Hay una disminución de la gluconeogénesis y de las reservas de glucógeno, aumento de las necesidades e hiperinsulinemia por disminución de la depuración hepática, con aumento del catabolismo proteico y liberación de aminoácidos.
- Control frecuente del equilibrio ácido-base e ionograma. Es frecuente la hiponatremia por disminución de la excreción de agua, aumento de la hormona antidiurética, alteración de la bomba Na^+/K^+ o administración de sueros con bajo contenido de sodio. La hipernatremia suele deberse a la infusión de soluciones ricas en sodio y a la utilización de manitol y lactu-

losa. La hipokaliemia se debe a la utilización excesiva de diuréticos, vómitos o pérdidas a través de la sonda nasogástrica y al hiperaldosteronismo secundario. También son habituales la hipocalcemia, la hipomagnesemia y la hipofosforemia. Es frecuente la alcalosis respiratoria por hiperventilación central. La alcalosis metabólica se relaciona con la hipopotasemia y el uso de diuréticos. La acidosis metabólica es multifactorial y secundaria al fracaso hepático, con aumento de los niveles plasmáticos de ácidos orgánicos, incluyendo el lactato. Debe corregirse con infusión de bicarbonato sódico, ventilación mecánica o diálisis.

- Control del ácido láctico.

5.1.6. Infecciones bacterianas y fúngicas

Los gérmenes más frecuentemente implicados son gérmenes grampositivos, presumiblemente de origen cutáneo (*S. aureus* y *S. epidermidis*), gramnegativos, de origen entérico (*E. coli*, *Klebsiella*) y hongos (*Candida* spp). Las infecciones más frecuentes son: bacteriemia (20-25%), infecciones del tracto urinario (20-25%) y neumonía (50%). Estas infecciones pueden cursar de forma silente sin los signos clásicos de infección, fiebre o leucocitosis. La indicación de antibióticos profilácticos asociados o no a la descontaminación intestinal, es controvertida, pues no está demostrado que disminuyan la mortalidad y deberían reservarse a los pacientes con encefalopatía de grado III-IV, fallo renal y pacientes incluidos en lista de trasplante.

Medidas

- Cultivos de sangre, orina y otros líquidos biológicos al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

- Si se sospecha infección, extracción de nuevos cultivos y antibioterapia empírica: cefalosporina de tercera generación o carbapenem (cefotaxima, cefuroxima, aztreonam), vancomicina (o teicoplanina) y fluconazol. Evitar el uso de aminoglucósidos. Posterior modificación de la antibioterapia según gérmenes aislados y sensibilidad.

5.1.7. Alteraciones hemodinámicas y cardiacas

Las complicaciones cardiovasculares se presentan en el 80% de los pacientes. Se caracteriza por un estado circulatorio hiperdinámico, congesto cardiaco elevado y disminución de las resistencias periféricas. La combinación de hipotensión, vasodilatación periférica y acidosis metabólica o elevación del lactato son signos de mal pronóstico a corto plazo.

Medidas

- Monitorización de presiones pulmonares y gasto cardiaco (catéter de Swan-Ganz).
- Balance hídrico riguroso.
- Administración de drogas vasoactivas (dopamina, dobutamina). Evitar los vasoconstrictores, pues empeoran la perfusión tisular. En hipotensión refractaria a reposición de volumen están indicados los vasopresores sistémicos (noradrenalina). En caso de no respuesta a la noradrenalina, pueden asociarse vasopresina o terlipresina y se puede considerar la administración de hidrocortisona.

5.1.8. Alteraciones respiratorias

La insuficiencia respiratoria está presente en el 40-60% de los pacientes. Además, la in-

fección pulmonar es relativamente frecuente (*S. aureus*, gramnegativos, *Pseudomonas* y *Candida*), influyendo varios factores de riesgo: edema pulmonar, intubación, ventilación mecánica y el estado de inmunodeficiencia funcional. No está indicada la profilaxis antibiótica.

Medidas

- Radiografía de tórax al ingreso.
- Gasometría arterial o capilar, como mínimo diaria.
- Evitar la hipoxia y la hipercapnia. Oxígeno en mascarilla o gafas nasales, intubación y ventilación mecánica según evolución de la encefalopatía (grado III) o signos de insuficiencia respiratoria ($\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg, $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg con FiO_2 de 0,5). La intubación precoz no mejora el pronóstico.
- Sonda nasogástrica abierta, para evitar la broncoaspiración.

5.2. Medidas específicas

En determinadas etiologías disponemos de tratamientos que deben aplicarse lo más precozmente posible, asociados a las medidas generales ya señaladas:

- Retirada del fármaco o tóxico causante. La n-acetilcisteína puede ser beneficiosa en fallo agudo por paracetamol.
- Infección vírica.
 - Herpesvirus: aciclovir. En todos los recién nacidos con FHA debe iniciarse inmedia-

tamente aciclovir a dosis altas (20 mg/kg cada 8 horas, i.v.) dado el mal pronóstico de la infección herpética.

- Adenovirus, valorar tratamiento con cidofovir.
- Virus de la hepatitis B: valorar iniciar tratamiento con entecavir o tenofovir y en VHE valorar el tratamiento con ribavirina.
- Metabolopatías. Determinados trastornos metabólicos tienen tratamiento específico:
 - Tirosinemia tipo I: dieta con exclusión de tirosina, fenilalanina y NTBC: 1 mg/kg/día si bilirrubina < 100 µmol/dl. Indicación de trasplante hepático si bilirrubina > 100 µmol/dl o si la actividad de protrombina no aumenta después de 7-10 días de tratamiento.
 - Galactosemia: exclusión total de galactosa y lactosa.
 - Trastornos de la b-oxidación de los ácidos grasos: evitar ayuno prolongado (nutrición enteral nocturna), aportes de hidratos de carbono, bajo aporte de grasa (el tipo depende del trastorno específico) y carnitina. CGD Ib: manosa por vía oral.
 - Intolerancia hereditaria a la fructosa: dieta sin fructosa, sacarosa ni sorbitol.
- Enfermedad hepática aloimmune gestacional: exanguinotransfusión más inmunoglobulina i.v.
- Errores innatos de la síntesis de ácidos biliares. La deficiencia de 4-3-oxoesteroide 5-re-

ductasa responde al tratamiento con ácido cólico (15 mg/kg/día).

5.3. Medidas de depuración extrahepáticas

Se han estudiado diversos sistemas de soporte hepático extracorpóreo en niños con FHA, si bien son necesarios estudios más amplios. La plasmaféresis y el sistema MARS® son los sistemas con más experiencia hasta el momento.

5.4. Trasplante hepático

Es la única medida terapéutica que ha conseguido disminuir la mortalidad de forma significativa. Su indicación debe tener en cuenta la causa y gravedad del FHA, la probabilidad de recuperación espontánea, la disponibilidad de tratamiento específico que pueda revertir el fallo hepático y la comorbilidad, especialmente el riesgo de daño neurológico permanente. Los parámetros más utilizados como criterios de inclusión en lista de trasplante hepático son la encefalopatía grado III-IV y la coagulopatía (INR > 4 o cuantificación del factor V < 20%), siempre considerando la presencia de otros factores asociados. Existen varios criterios para optimizar la indicación de trasplante del FHA (PELD, *King's College*, LIU), pero todos tienen una utilidad limitada. Existen índices específicos de indicación de trasplante en la intoxicación por paracetamol, EW, tirosinemia, GALD. La principal contraindicación al trasplante es el daño neurológico irreversible y/o el fallo multiorgánico, así como determinadas etiologías.

Los criterios generales de trasplante hepático urgente en el FHA son:

- Aumento progresivo de bilirrubina y descenso de la actividad de protrombina con independencia del grado de encefalopatía.
 - Encefalopatía grado III-IV.
 - Empeoramiento de la encefalopatía después de una mejoría inicial.
 - En el FH subfulminante o subagudo, encefalopatía grado II sin mejoría tras 72 horas.
 - Etiología del FHA (p. ej., intoxicación por hongos, FHA fulminante en el Wilson).
 - Tiempo de protrombina > 20 segundos. Factor V < 20%.
- niños pequeños. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 88(2): 69-74.
 - Lu BR, Zhang S, Narkewicz MR, Belle SH, Squires RH. the Liver Injury Unit Scoring System to Predict Survival in a Multinational Study of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr*. 2013; 162: 1010-6.
 - Lutfi R, Abulebda K, Nitu ME, Molleston JP, Bozic MA, Subbarao G. Intensive care management of pediatric acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(5): 660-70.
 - Mendizábal M, Dip M, Demirdjian E, Lauferman L, López S, Minetto J, et al. Changing etiologies and prognostic factors in pediatric acute liver failure. *Liver Transpl*. 2020; 26(2): 268-75.
 - Narkewicz MR, Horslen S, Belle SH, Rudnick DA, Ng VL, Rosenthal P, et al. Prevalence and significance of autoantibodies in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(2): 210-7.
 - Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute liver failure: An update. *Clin Liver Dis*. 2018; 22(4): 773-805.
 - Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, Zhang S, Squires RH; Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure. *J Pediatr*. 2011; 159: 813-8.
 - Taylor SA, Whittington PF. Neonatal acute liver failure. *Liver Transpl*. 2016; 22: 677-85.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso EM, Horslen SP, Behrens EM, Doo E. Pediatric acute liver failure of undetermined cause: A Research Workshop. *Hepatology*. 2017; 65(3): 1026-37.
- Dhawan A, Chaijitraruch N, Fitzpatrick E, Bansal S, Filippi C, Lehec SC, et al. Alginate microencapsulated human hepatocytes for the treatment of acute liver failure in children. *J Hepatol*. 2020; 72(5): 877-84.
- Dias Costa F, Moinho R, Ferreira S, García P, Diogo L, Gonçalves I, et al. Fallo hepático agudo asociado a enfermedades metabólicas hereditarias en