

Falla hepática aguda en pediatría

Pediatric acute liver failure

Angie Milena Cárdenas^a, Claudia Jimena Ortiz Rivera^b, Roberto Andrés Correa^c

^aPediatra. Universidad Libre Cali, Miembro del Grupo de Investigación en Pediatría GRINPED COL 0142019, Colombia.

^bPediatra gastroenteróloga. Grupo de Investigación en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica Gastrohnp. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

^cPediatra intensivista. Fundación Clínica Infantil Club Noel, Miembro del Grupo de Investigación en Pediatría GRINPED COL 0142019, Colombia.

Recibido: 4 de junio de 2019; Aceptado: 24 de marzo de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La FHA en pediatría amenaza la vida, tiene diversas etiologías, requiere un diagnóstico temprano y tratamiento en la unidad de cuidado intensivo pediátrico, el enfoque de pruebas diagnósticas específicas por edad favorece la identificación de la causa.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Ofrece una revisión de tema con conceptos vigentes acerca de la FHA en pediatría desde la visión del pediatra general, el gastroenterólogo pediatra e intensivista pediatra.

Resumen

La falla hepática aguda (FHA) es poco frecuente en pediatría, amenaza la vida y requiere abordaje multidisciplinario para su diagnóstico y tratamiento tempranos. El presente artículo tiene como objetivo realizar actualización de definiciones, enfoques y tratamientos disponibles. Los artículos se obtuvieron de la revisión de la literatura disponible entre 2000 y 2020 en varias bases de datos (PubMed, LILACS, BIREME, Google Académico y UpToDate), empleando términos “acute liver failure” en PubMed, “pediatric acute liver failure”, “falla hepática aguda en pediatría” para otros buscadores y aplicando filtros según edad, fecha de publicación y tipo de estudio (ensayos clínicos, artículos de revisión, revisiones sistemáticas, estudios de casos y controles), se eligieron aquellos artículos con mayor número de citas y con datos recientes. La FHA requiere soporte en cuidado intensivo pediátrico y su diagnóstico temprano favorece la instauración del tratamiento. Se recomienda el enfoque de pruebas diagnósticas específicas por edad en pacientes pediátricos con FHA. No hay consenso acerca de las indicaciones de trasplante hepático en FHA en pediatría.

Palabras clave:

Falla hepática aguda;
pediatría;
tratamiento

Correspondencia:
Angie Milena Cárdenas
angie-cardenass@unilibre.edu.co

Abstract

Acute liver failure (ALF) is a rare and life-threatening entity in pediatrics which requires a multidisciplinary approach for early diagnosis and treatment. The objective of this article is to update definitions, management, and available treatments. We obtained the articles by reviewing the literature available between 2000 and 2020 in different databases (Pubmed, LILACS, BIREME, Google Scholar, and UpToDate), using terms such as “acute liver failure” in Pubmed, and in other databases “pediatric acute liver failure” and “falla hepática aguda en pediatría” using filters such as age, publication date, and types of study (clinical trials, review articles, systematic reviews, and case-control studies). We chose those articles with the highest number of citations and with recent data. The ALF requires support in the pediatric intensive care unit and its early diagnosis favors the beginning of treatment. In pediatric patients with ALF, it is recommended to focus on age-specific diagnostic testing. There is no agreement regarding the liver transplantation in pediatric cases of ALF.

Keywords:

Acute liver failure;
pediatrics;
treatment

Definición

La FHA ocurre en niños sin hepatopatía previa en un periodo de 8 semanas o menos y se caracteriza por coagulopatía, ictericia y encefalopatía.

El estudio multicéntrico, prospectivo PALF - Pediatric Acute Liver Failure propone los siguientes criterios para definir FHA:

1. Evidencia bioquímica de lesión hepática en ausencia hepatopatía crónica conocida.
2. Coagulopatía de causa hepática que no se corrige con la administración parenteral de fitomenadiona (vitamina K).
3. Relación internacional normalizada (INR) entre 1,5 y 1,9 o su equivalente en tiempo de protrombina (TP) (15 y 19,9 segundos), en paciente con encefalopatía hepática (EH).
4. TP \geq 20 segundos o INR \geq 2, independiente de la EH^{1,2}.

Epidemiología

La incidencia de FHA en países desarrollados es 1 a 6 casos por millón de personas año³. En pediatría los datos son escasos, aunque se conoce que 10 a 15% de los trasplantes hepáticos pediátricos se realizan a pacientes con FHA⁴.

Etiología

La FHA tiene causas infecciosas, tóxicas, metabólicas, infiltrativas, vasculares y autoinmunes, descritas en la Tabla 1. En los países en vías de desarrollo predomina la etiología infecciosa⁵.

La etiología de la FHA en pediatría se establece en menos del 50% de los casos^{1,5}. En 1999 PALF realizó un estudio en 19 centros asistenciales de Canadá, Reino

Unido y Estados Unidos documentando 548 pacientes. En mayores de 3 años (339 niños) la etiología indeterminada fue 47%, intoxicación por acetaminofén 18%, enfermedad autoinmune 8%, metabolopatías y otras (7% cada una), medicamentos 6%, virus 4% e isquemia 4%. En menores de 3 años (209 casos), la etiología indeterminada fue 54%, metabolopatías 15%, otras causas 12%, virales 8%, isquemia 4%, autoinmunes 3,5%, sobredosis de acetaminofén 3% y medicamentos diferentes a acetaminofén 0,5%⁶.

Bitar *et al.* estudiaron 78 pacientes menores de 120 días de vida e identificaron la etiología en el 94% de los casos: metabolopatías 36%, hipóxico-isquémica 19%, infecciones 17%, hemocromatosis neonatal 9%, enfermedades infiltrativas 9% e hipopituitarismo 4%⁷.

Fisiopatología

Con la inflamación y necrosis hepática hay liberación de material intracelular que resulta en la polimerización de proteínas que impiden el flujo laminar, el intercambio de nutrientes en la microcirculación y alteran la resistencia vascular sistémica lo cual promueve la hipoperfusión e hiperlactatemia.

El aumento de citoquinas proinflamatorias estimula la producción de óxido nítrico (ON) que causa vasodilatación compensatoria. La inflamación y el trastorno en la microcirculación favorecen la hipertensión portal.

El fracaso en la síntesis proteica causa coagulopatía, hipoalbuminemia y disfunción inmunológica. El desbalance entre la respuesta inflamatoria sistémica y la respuesta antiinflamatoria compensatoria predispone a infección. La acumulación de endotoxinas y la hipoperfusión conducen a la injuria y posterior falla renal⁸. Así, la FHA puede llevar a síndrome de disfunción orgánica múltiple.

Tabla 1. Causas de FHA en pediatría*

Grupo etario	Infecciosas	Intoxicaciones/medicamentos	Errores innatos del metabolismo	Autoinmunes	Otras
Menores de un año	Sepsis/shock séptico, VEB, CMV, VHS, varicela zoster, echovirus (Serotipo 11), VH, enterovirus, VHH 6, enterovirus, adenovirus,	Acetaminofén	Galactosemia, tirosinemia, fructosemia, enfermedades mitocondriales, trastornos del ciclo de la urea, Niemann-Pick tipo C	Hepatitis autoinmune, Linfocitosis hemofagocítica, GILD	Isquemia, malformaciones
Mayores de un año	Sepsis/shock séptico, VH, CMV, VEB, Varicela Influenza, Adenovirus, Parvovirus B19, Tuberculosis	Acetaminofén, Isoniazida, Ácido valproico, AINES, DILI: Trimetopim sulfametoxazol, tetraciclinas, macrólidos, aminopenicilinas e inhibidores de betalactamasas, sales oro, antitiroideos), antirretrovirales, ketoconazol, entre otros Tóxicas: <i>Amanita phalloides</i> , ginseng, valeriana, hierba de San Juan, solventes orgánicos	Enfermedad de Wilson, trastornos del ciclo de la urea y enfermedades mitocondriales	Hepatitis autoinmune, Síndrome de activación macrofágica	Isquemia, cardiopatías, Enfermedades infiltrativas (leucemia y linfoma), Síndrome de Reye, Preeclampsia, Anemia de células falciformes, Budd-chiari y enfermedad veno-oclusiva

*Modificado de: Reyes-Cerecedo A, et al.¹⁷. Citomegalovirus CMV; virus de Epstein Barr VEB; virus de herpes simple VHS; virus de hepatitis VH, incluye A, B, C, D y E; VHH virus herpes 6; antiinflamatorios no esteroideos AINES; GILD: gestational alloimmune liver disease - enfermedad hepática aloinmune gestacional. DILI: Drug-induced liver Injury - lesión hepática inducida por medicamentos.

La EH está presente en el 50 a 80% de los pacientes con FHA severa. En el sistema nervioso central el amonio difunde al interior de la célula y al unirse con glutamato produce glutamina que actúa como osmolito intracelular. La acumulación de amonio incrementa el número de receptores N metil diaspartato y la producción de ON. El amonio, la glutamina y otros aminoácidos (p. ej. alanina) tienen efecto citotóxico y activan la cascada de inflamación que provoca hiperemia y aumento de la permeabilidad capilar con posterior edema vasogénico. Hay expresión incrementada de acuaporina 4 y cotransportador Na⁺/K⁺/Cl en los astrocitos que contribuyen al edema celular, pérdida de la autorregulación cerebral por disfunción de la ATPasa Na⁺/K⁺, elevación de la presión intracraneal, compromiso de la presión de perfusión cerebral e isquemia⁹.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas y bioquímicas se describen en la Tabla 2.

La ictericia es el signo más evidente, aunque los pacientes severamente comprometidos pueden tener hepatitis anictérica.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y bioquímicas de la FHA en pediatría

FHA	
Alteración en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas	Hipoglicemia Hipoalbuminemia Coagulopatía Disfunción inmunológica
Alteración en el aclaramiento de toxinas y productos finales del metabolismo.	Ictericia Hiperamonemia Acidosis láctica Encefalopatía Injuria renal
Desbalance SIRS/CARS	Liberación de citoquinas proinflamatorias, disminución de resistencias vasculares sistémicas, disminución de volumen circulante efectivo y formación de tercer espacio, hipoperfusión, choque
Disfunción inmunológica	Sepsis

SDOM

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. CARS síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora. SDOM síndrome de disfunción orgánica múltiple. Fuente: elaboración propia.

En Turquía, en un estudio con 74 pacientes pediátricos la manifestación clínica inicial más frecuente fue la ictericia (82,4%), seguida de hepatomegalia (63,5%), esplenomegalia (29,7%), ascitis (21,6%) y edema pretibial (21,6%). Hubo EH en 53/74 pacientes¹⁰.

En el estudio de Bitar que incluyó niños menores de 120 días de vida las características clínicas fueron ictericia (76%), hipoglicemia (54%), falla renal (33%), sangrado (28%) y EH (26%). Mediante ecografía identificaron ascitis (46%), hepatomegalia (34%) y esplenomegalia (16%)⁹.

En el estudio de Squires *et al.* describen EH en 53% de los pacientes¹¹. La evaluación de la EH en neonatos y lactantes es difícil dado que la irritabilidad o inversión del ciclo sueño vigilia pueden ser las únicas manifestaciones por lo cual la percepción del cuidador de los cambios comportamentales del niño es importante. La Tabla 3 propone la clasificación de la EH¹².

Evaluación inicial

Historia clínica:

- Cronología de síntomas y signos: ictericia, fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómito, aparición de petequias o sangrados, características de la orina y la deposición, cambios comportamentales.
- Uso de medicamentos y medicinas tradicionales.

- Contacto con personas con hepatitis A u otras enfermedades infecciosas.
- Antecedentes familiares de hepatopatías crónicas y metabolopatías
- Condiciones socioeconómicas: residencia urbana o rural, actividad laboral de los padres, hacinamiento, acceso a agua potable y sistemas de alcantarillado, presencia de roedores en la vivienda.
- Historia de transfusiones o consumo de sustancias psicoactivas (cocaína, MDMA - 3,4-metilendioxi-metanfetamina, *Amanita phalloides*).
- En neonatos, complicaciones durante el embarazo, tamización TORCHS - toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes virus y sífilis, antecedentes de mortinatos en la familia o muertes durante el periodo neonatal, consanguinidad de los padres.
- En escolares y adolescentes: evaluar disfunción familiar, acoso escolar, ideación suicida.
- Indagar por inicio de vida sexual y conductas sexuales de riesgo.

Examen físico

- Signos vitales: taquicardia (choque, infecciones), fiebre (infecciones y autoinmunidad), tensión arterial, glucometría.
- Antropometría: evaluar estado nutricional.
- Signos de enfermedad hepática crónica: ascitis, circulación abdominal colateral, anillos de Kayser Fleischer.

Tabla 3. Encefalopatía hepática en FHA en pediatría

Estadio		Clínica	Reflejos	Signos neurológicos	Cambios en el EEG
I	Lactante o niños	Inconsolable, llanto, poca atención a las tareas, los padres dicen "no parece el mismo"	Normal o hiperreflexia	Difícil o imposible de evaluar	Normal o enlentecimiento difuso de ritmo theta, ondas trifásicas
	Adolescente	Confusión, cambios en el estado de ánimo, alteración del ciclo circadiano, olvidadizo	Normal	Temblor, apraxia, alteración en la escritura manual	
II	Lactante o niños	Inconsolable, llanto, poca atención a las tareas, los padres dicen "no parece el mismo"	Normal o hiperreflexia	Difícil o imposible de evaluar	Anormal, enlentecimiento generalizado, ondas trifásicas
	Adolescente	Somnoliento, comportamiento inapropiado y desinhibido	Hiperreflexia	Disartria, ataxia	
III	Lactante o niños	Somnolencia, estupor, combativo	Hiperreflexia	Difícil o imposible de evaluar	Anormal, enlentecimiento generalizado, ondas trifásicas
	Adolescente	Estupor, obedece órdenes simples	Hiperreflexia, Babinski +	Rigidez	
IV	Lactante o niños	Coma, alertable con estímulos dolorosos (IVa) o no responde (IVb)	Ausente	Decerebración o decorticación	Anormal, ondas muy lentas, actividad delta
	Adolescente	Coma, alertable con estímulos dolorosos (IVa) o no responde	Ausente	Decerebración o decorticación	

Modificado de 12.

- Cardiovascular: precordio hiperdinámico, taquicardia o bradicardia, hipotensión o hipertensión, llenado capilar.
- Respiratorio: bradipnea, taquipnea, polipnea, ruidos agregados pulmonares.
- Gastrointestinal: tolerancia a la vía oral, sangrado digestivo, acolia, vomito, dolor abdominal, hepatomegalia (la disminución abrupta del tamaño del hígado es signo de gravedad)¹³, esplenomegalia.
- Renal: edemas, estertores o crépitos, diuresis, coluria o hematuria.
- Neurológico: neurodesarrollo previo. Interrogar por alteraciones en el comportamiento reconocidos por el cuidador, conexión con el medio, convulsiones, irritabilidad, inversión del ciclo circadiano, asterixis.
- Esfera mental: ideación suicida, depresión.
- Piel y anexos: ictericia y evidencia de sangrado. Signos de autoagresión.

Laboratorio

Los exámenes apoyan el diagnóstico clínico y evalúan la respuesta al tratamiento y evolución. Los estudios iniciales permiten valorar la lesión hepática y la repercusión en otros órganos y sistemas, como se describen a continuación:

- Lesión del hepatocito: alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubinas, gamma glutamil transferasa, fosfatasa alcalina.
ALT se encuentra en el hígado principalmente, mientras AST está en el hígado, músculo cardíaco, riñón, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos por lo cual es menos específica para enfermedad hepática¹⁴. La disminución abrupta de aminotransferasas refleja necrosis hepatocelular masiva y es indicador de mal pronóstico en FHA¹.
- Alteración en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas: glucosa en suero, albúmina, fibrinógeno, TPT, TP e INR, estos últimos no son buenos predictores de riesgo de sangrado debido a que en FHA hay disminución de la síntesis de factores procoagulantes y anticoagulantes.
- Alteración en el aclaramiento de toxinas y productos finales del metabolismo: bilirrubinas, amonio en sangre, gasometría y lactato, uroanálisis, nitrógeno ureico, creatinina, electrolitos séricos.
- Disfunción inmunológica: hemograma, hemocultivos.

Narkewicz *et al.* proponen el enfoque de pruebas diagnósticas específicas por edad, en su estudio la implementación de esta estrategia disminuyó hasta 30,8% la etiología indeterminada en FHA y sugiere que podría reducir la necesidad de trasplante hepático (TH)

sin incrementar la mortalidad¹⁵. En la Tabla 4 se describen las pruebas diagnósticas específicas por edad.

Imágenes: La ecografía abdominal y hepática con Doppler permite evaluar la permeabilidad del flujo sanguíneo hepático (Ej. síndrome de Budd Chiari). La radiografía de tórax para descartar consolidaciones, hiperflujo pulmonar o derrame pleural.

Biopsia hepática: El papel de la biopsia hepática en FHA es limitado y cuestionado¹⁶. Reyes-Cerecedo *et al.* la recomiendan en el estudio de síndrome colestásico, hipertensión portal, hepatomegalia no explicada, sospecha de metabolopatías y lesiones infiltrativas, fiebre de origen desconocido y evaluación del grado de fibrosis y posibilidad de TH¹⁷. La vía transyugular está indicada en pacientes con coagulopatía severa, ascitis, obesidad masiva y lesión vascular¹⁸.

Tratamiento

El paciente pediátrico con FHA requiere manejo por un equipo multidisciplinario en cuidado intensivo. El tratamiento está dirigido a:

- I. Buscar la causa FHA.
- II. Monitorizar la función de cada órgano.
- III. Identificar y tratar complicaciones.
- IV. Proveer soporte para maximizar la salud y la supervivencia⁵.

I. Buscar la causa de FHA

Con base en la historia clínica y el examen físico, se sugiere realizar el enfoque de pruebas diagnósticas específicas por edad. La identificación de la causa favorece la instauración del manejo dirigido (Tabla 5).

II. Monitorizar la función de cada órgano

Vigilancia de la evolución de acuerdo con parámetros clínicos y de laboratorio, ajustando las intervenciones a las necesidades y contexto del paciente.

III. Identificar y tratar complicaciones

Hipoglicemia. Secundaria a la alteración en la gluconeogénesis hepática y la depleción de las reservas de glucógeno. Favorecer aportes de glucosa suficientes para mantener glicemia entre 90 y 110 mg/dl¹⁹.

Coagulopatía. La FHA lleva a disfunción plaquetaria, hipofibrinogenemia y déficit de vitamina K. Los tiempos de coagulación se corrigen en presencia de sangrado activo o necesidad de procedimiento quirúrgico. Se requiere vitamina K intravenosa como profilaxis²⁰.

Encefalopatía hepática. Vigilar signos de EH mientras se mantienen medidas antiedema: cabecera a 30 grados, SaO₂ > 95%, PaCO₂ entre 30 y 35 mm Hg¹⁹. Ante la sospecha de edema cerebral se puede usar solu-

Tabla 4. Recomendaciones para pruebas diagnósticas específicas por edad en FHA en pediatría

Prueba recomendada	Indicación	Pruebas diagnósticas específicas por edad			
		< 3 meses	3 meses a 3 años	3 meses a 18 años	4 - 18 años
<i>Estudios en sangre y en orina</i>					
<i>Enfermedades infecciosas</i>					
PCR para herpes en sangre	Infección sistémica por herpes	X		X	
PCR para enterovirus en sangre	Infección sistémica por enterovirus	X	X		
IgM para hepatitis A	Infección por hepatitis A			X	
HBsAg				X	
PCR o IgM ACV VEB				X	
Confirmar la serología materna para hepatitis B	Hepatitis B en el neonato	X			
<i>Enfermedades metabólicas</i>					
Perfil de aminoácidos séricos	Trastornos del ciclo de la urea u otros trastornos metabólicos	X		X	
Lactato, piruvato	Tamizaje mitocondrial	X		X	
Perfil de acilcarnitina plasmático	Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos	X		X	
Succinilacetona urinario	Tirosinemia	X			
Ceruloplasmina	Enfermedad de Wilson				X
Cobre en orina de 24 horas	Enfermedad de Wilson				X
Actividad enzimática GALT	Galactosemia	X			
<i>Toxicología</i>					
Niveles de acetaminofén	Exposición a acetaminofén			X	
<i>Enfermedades autoinmunes</i>					
ANAS	Enfermedades autoinmunes			X	
Ac anti músculo liso	Enfermedades autoinmunes			X	
Ac microsomaes de hígado riñón	Enfermedades autoinmunes			X	
IgG	Enfermedades autoinmunes			X	
Ferritina	Tamizaje para GALD	X			
<i>Estudios de imagen</i>					
Ecografía abdominal con Doppler	Alteraciones vasculares	X		X	
Ecocardiograma	Disfunción cardíaca	X		X	

Modificado de ref 15. Ac: anticuerpos; ACV: antígenos capsulares virales; ANAS anticuerpos antinucleares; HBsAg: Antígeno de superficie para hepatitis B. IgM inmunoglobulina M; IgG: Inmunoglobulina G; GALD, gestational alloimmune liver disease - enfermedad hepática autoinmune gestacional; GALT: galactosa-1-fosfato uridiltransferasa PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VEB: virus Epstein-Barr.

ción salina hipertónica 3%, manteniendo sodio sérico entre 145 y 150 mEq/l²¹.

La lactulosa remueve las sustancias que contienen nitrógeno del tracto gastrointestinal por sus efectos laxantes y es metabolizada por la microbiota colónica para producir ácidos orgánicos de cadena corta que inhiben el crecimiento de bacterias que producen amonio²². La dosis recomendada es 0,5 ml/kg/dosis (hasta 30 ml dosis) y ajustarla hasta lograr entre 2 y 4 deposiciones diarias²³.

La rifaximina (antibiótico de acción luminal) reduce los efectos de la flora intestinal, incluyendo especies productoras de amonio²². Su eficacia es similar a lactulosa en los adultos, pero los datos en niños son escasos¹².

Evitar la sedación y de ser necesaria no usar benzodiazepinas, se prefiere propofol (en periodos cortos) u opioides.

Disfunción cardiovascular. En pacientes en estado de choque el tratamiento es mantener volumen intravascular adecuado y usar vasopresores en quienes no responden a la reanimación hídrica².

Insuficiencia suprarrenal relativa. El uso de esteroides puede considerarse en choque refractario a catecolaminas²⁴.

Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La incidencia SDRA en pacientes pediátricos con FHA es desconocida. El manejo de SDRA se realiza según las recomendaciones de PALICC- Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference, manteniendo la nor-

Tabla 5. Causas de falla hepática con tratamiento específico

Etiología	Tratamiento	Observaciones
<i>Tóxicas</i>		
Intoxicación por acetaminofén	NAC. Bolo inicial: 50-150 mg/kg Tiempo de infusión: 15-60 min, seguido de infusión intermitente o continua en las próximas 20-48 h	NAC no debe usarse en FHA secundaria a otras causas diferentes a intoxicación por acetaminofén. En el estudio doble ciego, controlado de <i>Squires et al.</i> comparan el uso de NAC vs placebo, encontrando que NAC no impacta en la sobrevida y el pronóstico a un año sin trasplante hepático fue menor en pacientes tratados con NAC ³²
Intoxicación por <i>Amanita phalloides</i>	Carbón activado Silibinina IV Manejo de soporte ³³	
<i>Metabólicas</i>		
Enfermedad de Wilson	Quelación del cobre (tienteno o penicilamina) y zinc Plasmaféresis	
Tirosinemia tipo 1	Nitisinona (NTBC), dieta baja en tirosina	
Galactosemia	Fórmula libre de lactosa	
<i>Infecciosas</i>		
Hepatitis B	Entecavir o tenofovir	Los recién nacidos de madres con VHB+ deben recibir vacuna e inmunoglobulina para hepatitis B
Virus del herpes simple	Aciclovir	
<i>Autoinmunes</i>		
Hepatitis autoinmune	Metilprednisolona IV en bolo	
GALD	Exanguinotransfusión e IgG IV	
Linfocitocitosis hemofagocítica	Inmunosupresión, trasplante de médula ósea o células madre	
<i>Vasculares</i>		
Síndrome de Budd Chiari	Derivación porto sistémica transyugular intrahepática (TIPS)	

NAC: N acetil cisteína TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Modificado de la referencias 2 y 12.

mocapnia y evitando la hipoxemia. Permitir la hiperventilación ante signos de elevación súbita de la presión intracraneal, pero la hiperventilación mantenida se desaconseja².

Insuficiencia renal. Las etiologías de falla renal aguda en FHA en pediatría incluyen: intoxicación por acetaminofén, medicamentos nefrotóxicos, infección o hipovolemia. De ser necesaria, se prefiere la terapia de reemplazo renal continua².

IV. Proveer soporte para maximizar la salud y la sobrevivencia

Temperatura. Se recomienda la normotermia (36-37 °C) considerando la relación riesgo beneficio².

Nutrición. Se prefiere la nutrición enteral con aportes calóricos de 150%, carbohidratos 15-20 g/kg/día, grasas 8 g/kg/día con 50% como triglicéridos de cadena media¹⁹ y proteína 1 g/kg/día (disminuir a 0,5 g/kg/día en presencia de hiperamonemia o EH) y evitar admi-

nistración de aminoácidos de cadena ramificada²⁵.

Profilaxis para hemorragia de vías digestivas. Aunque el sangrado digestivo es raro en pacientes pediátricos con FHA², todos ellos deben recibir inhibidores de bomba de protones como profilaxis primaria.

Manejo de líquidos y electrolitos. Se recomienda restricción hídrica entre 90 y 95% de los requerimientos basales¹² y monitorización de electrolitos séricos y corrección temprana de sus alteraciones.

Infecciones. Realizar búsqueda activa de posibles focos infecciosos; la profilaxis antibiótica se desaconseja²⁰.

Trasplante hepático

Aunque no hay consenso en pediatría para definir la necesidad de TH los criterios de King's College son los más aceptados y consideran dos grupos:

1. FHA secundaria a intoxicación por acetaminofén en cuyo caso pH < 7,3 o INR > 6,5, creatinina sérica > 3,4 mg/dl y EH III/IV son criterios de TH.
2. FHA por otras etiologías: INR > 6,5 o tres de los siguientes criterios: edad < 10 o > 40 años, hepatitis no A y no B o reacciones idiosincráticas a medicamentos, instauración de la ictericia > 7 días previo a la EH, INR > 3,4 y bilirrubina sérica > 17,5 mg/dl son criterios para TH²⁶.

Decidir el momento para incluir a un paciente en la lista de TH es un reto, hacerlo muy pronto significa realizar un procedimiento quirúrgico invasivo e inmunosuprimir a quien pudo recuperarse con terapia de soporte, mientras retrasar su inclusión representa riesgo de deterioro clínico y desarrollo de comorbilidades hasta que el paciente esté “demasiado enfermo” para recibir un TH. Squires JE et al. realizaron un estudio con datos del registro PALF entre 1999 y 2014, encontraron que 385 pacientes fueron incluidos en la lista de TH, predominó el sexo masculino (58%), etiología indeterminada en 59%, INR elevado (promedio 3 s), bilirrubinas totales elevadas (promedio 15 mg/dl), hiperlactatemia (promedio 2,8) e hiperamonemia (promedio 63 μ mol/L), 26% tenían ventilación mecánica y 12% soporte vasoactivo²⁷.

Todo paciente con FHA debe ser derivado oportunamente a un centro de trasplante hepático, especialmente en caso de rápido ascenso de INR o evidencia de encefalopatía hepática.

Soporte hepático extracorpóreo

Entre 15 y 22% de los pacientes con FHA fallecen mientras esperan un trasplante hepático de emergencia²⁸, los sistemas de soporte hepático extracorpóreo son una alternativa incipiente en cuidado intensivo pediátrico.

La terapia MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) consiste en un circuito primario por el que fluye la sangre del paciente a través de un filtro (de menos de 60 kDa) y un circuito secundario con

un dializado rico en albumina en contracorriente. Las sustancias unidas a albúmina en el primer circuito se disocian, atraviesan el filtro y se adhieren a la albúmina del segundo circuito, se dializan para remover partículas hidrosolubles y la albúmina del dializante se reactiva por adsorción con carbón activado y una resina aniónica²⁹.

En pediatría los datos son escasos. Shaefer *et al.* comparan pacientes tratados con MARS vs plasmáferesis y hemodiálisis, encontrando mejoría de la coagulopatía y mayor eficacia en la remoción de toxinas hidrosolubles y unidas a albumina en el último grupo³⁰. Bernabéu y su grupo emplearon MARS en pacientes con EH II o mayor, insuficiencia hepatorenal o intoxicación medicamentosa susceptible de ser aclarada con este sistema, hubo disminución en la concentración de toxinas hidrosolubles y unidas a proteínas³¹.

Conclusiones

- La FHA es una condición clínica que amenaza la vida, secundaria a múltiples etiologías, requiere soporte en cuidado intensivo pediátrico, su diagnóstico temprano favorece la instauración del tratamiento.
- Se recomienda el enfoque de pruebas diagnósticas específicas por edad en pacientes pediátricos con FHA.
- La identificación de la causa de FHA favorece la instauración del tratamiento específico.
- No hay consenso acerca de las indicaciones de trasplante hepático en FHA en pediatría.
- La terapia MARS es una alternativa en el tratamiento de pacientes con FHA severa, aunque se requieren estudios adicionales en pediatría para recomendar su uso rutinario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Squires R. Acute Liver Failure in Children. *Semin Liver Dis.* 2008;28:153-66. DOI: 10.1055/s-2008-1073115.
2. 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. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001441.
3. Montrieff T, Koyfman A, Long B. Acute liver failure: A review for emergency physicians. *American Journal of Emergency Medicine.* 2019;(37):329-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.10.032>.
4. Newland CD. Acute Liver Failure. *Pediatr Ann.* 2016;45(12):e433-e438. DOI: 10.3928/19382359-20161128-01.
5. Squires RH, Alonso EM. Acute liver failure in children. In: *Liver Disease in Children*, 4th ed, Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (Eds), Cambridge University Press, New York 2012. Copyright© 2012 Cambridge University Press.
6. Lee W, Squires R, Nyberg S, Doo E, Hoofnagle J. Acute Liver Failure: Summary of a Workshop. *Hepatology.* 2008; 47(4):1401-15. DOI: 10.1002/hep.22177.
7. Bitar R, Thwaites R, Davison S,

- Rajwal S, McClean P. Liver failure in early infancy: Aetiology, presentation, and outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):70-5. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001202.
8. Larsen FS, Bjerring PN. Acute liver failure. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(2):160-4.
 9. Mendes P, Nogueira R, Oliveira M, et al. Cerebral hemodynamic and metabolic changes in fulminant hepatic failure. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2017;75(7):470-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20170076>.
 10. Baris Z, Temizel S, Uslu N, et al. Acute liver failure in children: 20-year experience. *Turk J Gastroenterol* 2012;23(2):127-34. DOI: 10.4318/tjg.2012.0319.
 11. Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr.* 2006;148(5):652-8.
 12. Squires J, McKiernan P, Squires R. Acute Liver Failure. An Update. *Clin Liver Dis.* 2018; (22):773-805. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.009>.
 13. Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, Debray D. Acute liver failure in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35(6-7):430-7. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.03.005.
 14. Pratt D. Bioquímica y pruebas de función hepáticas. En: *Enfermedades digestivas y hepáticas.* Sleisenger y Fordtran. 10 Ed. Capítulo 73. Elsevier, España 2018. p. 1245.
 15. Narkewicz M, Horslen S, Hardison R, et al. A Learning Collaborative Approach Increases Specificity of Diagnosis of Acute Liver Failure in Pediatric Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(11):1801-10.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.050.
 16. Dezsöfi A, Baumann U, Dhawan A, et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(3):408-20. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/25383787>. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000632.
 17. Reyes-Cerecedo A, Flores-Calderón J, Villasis-Keever MA, et al. Consenso para el manejo de la falla hepática aguda en pediatría. *Rev Mex Pediatr* 2017;84(3):120-8.
 18. Almeida P, Schreiber RA, Liang J, Mujawar Q, Guttman OR. Clinical Characteristics and Complications of Pediatric Liver Biopsy: A Single Centre Experience. *Ann Hepatol.* 2017;16(5):797-801. DOI: 10.5604/01.3001.0010.2809.
 19. Huang J, Rudnick DA. Elucidating the metabolic regulation of liver regeneration. *Am J Pathol* 2014;184:309.
 20. Ciocca M, Costaguta A, Cuarterolo M, Delgado L, Garcete L, Godoy M, et al. Insuficiencia hepática aguda pediátrica. grupo de trabajo de la sociedad latinoamericana de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016;46(1):52-70.
 21. Tissieres P, Devictor DJ. Acute Liver Failure and Liver Transplantation. En: Shaffner D; Nichols D. *Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care.* Wolters Kluwer. 2015. Pág 1706-25.
 22. Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(4):434-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30444745>. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001311.
 23. Debray D, Yousef N, Durand P. New management options for end-stage chronic liver disease and acute liver failure: potential for pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2006;8:1.
 24. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020;46(Suppl 1):10-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32030529>.
 25. Dam G, Keiding S, Munk OL, et al. Branched-chain amino acids increase arterial blood ammonia in spite of enhanced intrinsic muscle ammonia metabolism in patients with cirrhosis and healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;301:G269.
 26. Castaldo ET, Chari RS. Liver transplantation for acute hepatic failure. *HPB (Oxford)* 2006;8(1):29-34. DOI: 10.1080/13651820500465741.
 27. Squires JE, Rudnick DA, Hardison RM, et al. Liver Transplant Listing in Pediatric Acute Liver Failure: Practices and Participant Characteristics. *Hepatology.* 2018;68(6):2338-47. DOI:10.1002/hep.30116.
 28. Lexmond WS, Van Dael CML, Scheenstra R, et al. Experience with molecular adsorbent recirculating system treatment in 20 children listed for high-urgency liver transplantation. *Liver Transplant.* 2015;21(3):369-80. DOI: 10.1002/lt.24037.
 29. Jain V, Dhawan A. Extracorporeal Liver Support Systems in Paediatric Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(6):855-863. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001500.
 30. Schaefer B, Schaefer F, Engelmann G, Meyburg J, Heckert KH, Zorn M, Schmitt C P. Comparison of Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) dialysis with combined plasma exchange and haemodialysis in children with acute liver failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3633-39. DOI: 10.1093/ndt/gfr115.
 31. Quintero Bernabeu J, Ortega López J, Juamperez Goni J, et al. The role of molecular adsorbent recirculating system in pediatric acute liver failure. *Liver Transpl.* 2018;24(2):308-310. DOI: 10.1002/lt.24966.
 32. Squires RH, Dhawan A, Alonso E, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: A placebo-controlled clinical trial. *Hepatology.* 2013;57(4):1542-9.
 33. Goldfrank LR. *Mushrooms.* En: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th,* Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al. McGraw-Hill, New York 2011. p.1522.