



Capítulo 1

■ Insuficiencia Hepática

Dra. Mirta Ciocca

Hepatóloga Principal del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P Garrahan". Responsable Clínica del Programa de Trasplante Hepático Pediátrico del Hospital Alemán de Buenos Aires. Miembro Titular de las siguientes Sociedades: Sociedad Argentina de Pediatría, Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, Sociedad Argentina de Trasplante y Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Directora de la Carrera de Médico Especialista en Hepatología Pediátrica, de la Universidad de Buenos Aires, con sede en el Hospital Garrahan.



Por un niño sano
en un mundo mejor

Sociedad Argentina de Pediatría
Secretaría de Educación Continua

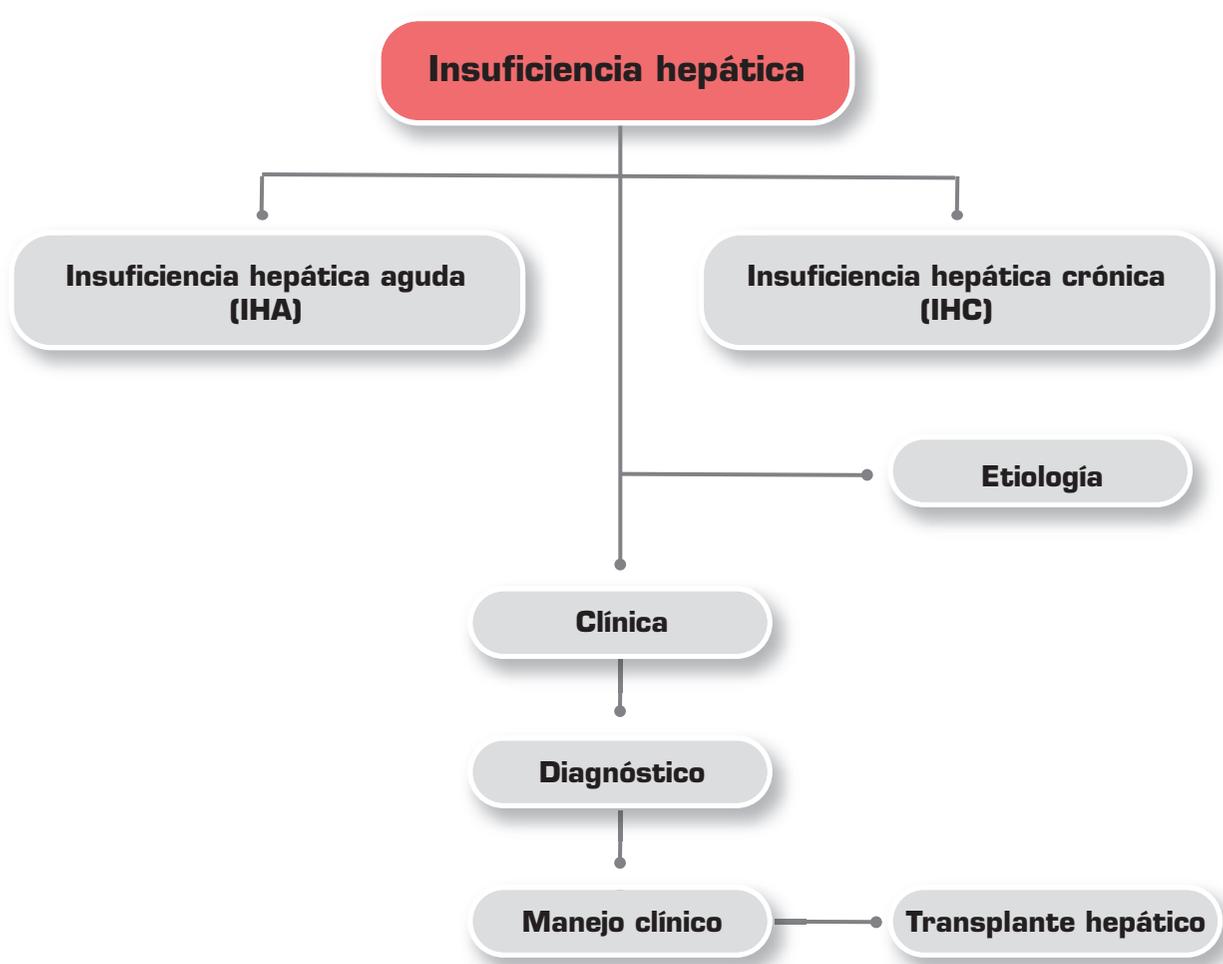
(10)



Objetivos

- ❑ Definir insuficiencia hepática aguda (IHA) y crónica (IHC).
- ❑ Valorar la importancia de conocer la etiología de la insuficiencia para realizar indicaciones terapéuticas adecuadas y oportunas.
- ❑ Describir la clínica de cada una de las entidades.
- ❑ Evaluar de manera completa a los pacientes que presentan insuficiencia hepática.
- ❑ Identificar y tratar las posibles complicaciones.
- ❑ Conocer los indicadores que orientan a la necesidad de plantear un trasplante hepático.

Esquema de contenidos





Glosario

- GEFHAP:** Grupo de Estudio del Fallo hepático agudo pediátrico.
- IHA:** insuficiencia hepática aguda.
- RIN:** razón internacional normalizada.
- EH:** encefalopatía hepática.
- TH:** trasplante hepático.
- TP:** tiempo de protrombina.
- ISI:** índice de sensibilidad internacional de la tromboplastina.
- DVR:** técnica de donante vivo relacionado.
- EHC:** enfermedad hepática crónica.
- AVB:** atresia de vías biliares.
- CIFP:** colestasis intrahepática familiar progresiva.
- PBE:** peritonitis bacteriana espontánea.
- TIPS:** derivación porto-sistémica intrahepática por intervencionismo radiológico (abreviatura del inglés).

Introducción

Las enfermedades hepáticas agudas y crónicas que evolucionan hacia la insuficiencia hepática terminal, constituyen un verdadero desafío clínico. Los progresos obtenidos durante los últimos años, han permitido

cambiar la historia natural de estos síndromes. En la actualidad somos concientes del necesario abordaje multidisciplinario y monitoreo minucioso de estos pacientes especialmente complejos.

Insuficiencia hepática aguda

El Grupo de Estudio del Fallo Hepático Agudo Pediátrico (GEFHAP), integrado por 17 centros de Estados Unidos, 1 de Canadá y 2 de Inglaterra, consensuó la siguiente definición de insuficiencia hepática aguda (IHA) pediátrica:

- ❖ Evidencia bioquímica de injuria hepática.
- ❖ Ausencia de historia de enfermedad hepática crónica previamente conocida.
- ❖ Coagulopatía no corregida con la administración de vitamina K.
- ❖ RIN mayor de 1.5 en pacientes con encefalopatía hepática (EH) o mayor de 2 en aquellos sin EH.

Aunque el TH ha incrementado la sobrevida de estos niños, todavía nos enfrentamos al riesgo de muerte mientras se encuentran en lista de espera del TH y aún después del mismo.

a) Etiología

La prevalencia de causas específicas de IHA en niños, difiere de la descrita en adultos. Además, existe variación acorde a la edad y al área geográfica. Por ejemplo, en regiones donde las hepatitis A y E son endémicas, estas infecciones serán las causas predominantes de IHA.

Es una enfermedad infrecuente y muy grave, que conduce a la muerte o a la necesidad de un trasplante hepático (TH) en hasta un 45% de los pacientes.

El diagnóstico etiológico es esencial para instituir el tratamiento específico cuando corresponde y decidir si el TH está indicado.





En menores de 7 meses las causas principales de IHA son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias con afectación

hepática o infecciones. En niños mayores de 7 meses, predominan las hepatitis virales, autoinmune o tóxica (Tabla 1).

Tabla 1
Causas de insuficiencia hepática aguda (IHA) en la infancia

Neonatos y niños menores de 7 meses:	<ul style="list-style-type: none"> • Indeterminada. • Infecciones: herpes simple, hepatitis B, citomegalovirus, adenovirus, parvovirus B19. • Metabólicas: tirosinemia tipo 1, enfermedad mitocondrial, defectos de la oxidación de ácidos grasos, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa. • Tóxica: paracetamol, anticonvulsivantes. • Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar.
Niños mayores de 7 meses:	<ul style="list-style-type: none"> • Virales A, B, E, virus de Epstein-Barr, parvovirus B19. • Hepatitis autoinmune tipos 1 y 2. • Tóxica: paracetamol, valproato de sodio, carbamazepina, isoniazida, halothane. • Metabólica: enfermedad de Wilson, enfermedad mitocondrial, defectos de la oxidación de ácidos grasos.

Adaptado de: Kelly DA. Managing liver failure. Postgrad Med J 2002;78:660-667.

La mayoría de las veces, sin embargo luego de una búsqueda etiológica exhaustiva, la cual resulta negativa, nos quedamos con el diagnóstico de "indeterminada". En una publicación reciente del GEFHAP, en el 47% de 703 pacientes con IHA, el diagnóstico final fue hepatitis indeterminada. En nuestro país, hemos presenciado dos realidades en cuanto al predominio etiológico de la IHA en la infancia: hasta la implementación de la vacunación de la hepatitis A, en junio de 2005, la causa mas frecuente fue la hepatitis A (61%) y posteriormente hemos comprobado el impacto de esta medida en la **notable reducción** de estos casos, pasando a ser la hepatitis indeterminada la causa predominante.

b) Clínica

La presentación clínica depende de la etiología de la IHA. Habitualmente comienza con un episodio de hepatitis aguda en un niño previamente sano. En ocasiones, el notable aumento de transaminasas genera preocupación en el pediatra sin embargo;

durante los primeros días de la enfermedad no se evidencian signos que hagan sospechar la posible evolución hacia una IHA. Posteriormente, al transcurrir los días o semanas, el paciente suele no mejorar o presentar una evolución desfavorable, manifestando vómitos y rechazo del alimento. Los padres pueden notar la aparición de un estado letárgico (indicio de encefalopatía hepática), que marca la progresión evidente de la enfermedad. Al examen físico llama la atención la intensa ictericia, el paciente puede estar somnoliento, confuso, combativo (de acuerdo al grado de EH). El tamaño hepático puede estar aumentado, normal o disminuido, según el momento evolutivo de la enfermedad. La existencia de ictericia y EH es variable sin embargo; todos los pacientes presentan coagulopatía. La EH es difícil de diagnosticar en neonatos. La clasificación convencional en grados de EH (I a IV) empleada en niños mayores y adultos, no es aplicable en neonatos. En este grupo etario, los signos de EH temprana consisten en llanto inconsolable y alteraciones del sueño, los cuales pueden progresar a





somnolencia, irritabilidad, para pasar posteriormente al coma superficial y finalmente

profundo. El GEFHAP estableció una escala para valorar EH en niños menores de 4 años (Tabla 2).

Tabla 2
Encefalopatía en niños menores de 4 años.

Estadio	Signos clínicos	Reflejos	Signos neurológicos
Temprano (I y II)	Llanto inconsolable, inversión ritmo del sueño, falta de atención	Hiperreflexia	Inestable
Intermedio (III)	Somnolencia, estupor, combatividad inestable	Hiperreflexia	Predominantemente
Tardío (IV)	Comatoso, con respuesta al estímulo doloroso (IVa) y sin ella (IVb)	Ausentes	Descerebración o decorticación

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

Tabla 3
Evaluación del paciente con insuficiencia hepática aguda:

Evaluación	Qué pacientes evaluar	Datos
Clínica	Todos los pacientes para determinar la severidad de la enfermedad	Valoración neurológica, signos de enfermedad hepática crónica, signos de infección, tamaño hepático
Bioquímica	Todos los pacientes para determinar la severidad de la enfermedad	Perfiles hepatológico y renal, medio interno. Función hepática: t protrombina, RIN, factores V, VII, VIII y fibrinógeno
Estudios de imágenes	De acuerdo al cuadro clínico, para identificar enfermedad hepática crónica, edema y hemorragia cerebral, etc.	Ecografía abdominal, TAC cerebral, Rx tórax
Tóxicos	Todos los pacientes para definir la causa	Nivel de acetaminofen sérico
Estudios virológicos	De acuerdo al cuadro clínico	Serologías para virus A, B, C, EBV y CMV. PCR para herpes 6, EBV, CMV, herpes simple, enterovirus, adenovirus, parvovirus
Estudios inmunológicos	De acuerdo al cuadro clínico	Autoanticuerpos. Estudios inmunológicos específicos (si están disponibles): función de NK, perforinas, granzyme B, IL-2
Estudios metabólicos	De acuerdo al cuadro clínico	Sangre: triglicéridos, ferritina, cobre, ceruloplasmina. Orina: cobre, ácidos orgánicos, succinilacetona, lactato, piruvato
Biopsias	De acuerdo al cuadro clínico	Hepática, médula ósea, muscular

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



c) Diagnóstico

Ante un paciente con IHA, el primer paso consiste en realizar una evaluación clínica global y confirmar su existencia con las pruebas habituales de función hepática y de coagulación.

Para determinar si existe terapia específica, es necesario realizar una evaluación etiológica, descartando las causas pasibles de responder al tratamiento médico correspondiente (ver Tabla 3 en la página anterior).

La rápida obtención de un diagnóstico específico tiene importancia clínica debido a que ciertas causas de IHA tienen mejor pronóstico en muchos casos sin TH (toxicidad con paracetamol), pueden responder a tratamiento médico (hepatitis autoinmune), pueden representar una contraindicación del TH (enfermedad mitocondrial con afectación de otros órganos), o pueden implicar además de la posibilidad terapéutica, la necesidad del estudio familiar (enfermedad de Wilson).

d) Manejo clínico

El manejo del paciente con IHA requiere un **abordaje multidisciplinario experto** en el tema, integrado por hepatólogos, internistas, intensivistas, infectólogos, cirujanos de trasplante, nefrólogos, neurólogos, neurocirujanos, psicólogos y trabajadores sociales.

Es fundamental que el paciente sea referido precozmente, desde el inicio del síndrome, a una unidad especializada con experiencia en trasplante hepático.

La evaluación de un niño con IHA incluye los siguientes pasos:

- **Detallada historia y examen físico.**
- **Laboratorio.** Las pruebas de laboratorio, inicialmente, deben priorizar la valoración de tres áreas: 1) perfil hepatológico para definir el grado de inflamación, injuria y afectación de la función, 2) laboratorio general para detectar alteración hematológica, renal, pancreática y electrolítica y 3) pruebas diagnósticas. La determinación de un diagnóstico, permitirá en ciertos casos iniciar un tratamiento específico efectivo, que puede alterar la historia natural de la enfermedad (Tabla 4).

Tabla 4
Causas de IHA pediátrica que pueden responder a un tratamiento específico:

INFECCIÓN	TRATAMIENTO
Familia Herpes	Aciclovir
Enterovirus	Pleconaril (?)
Parvovirus	Inmunoglobulina (?)
DROGAS Y TOXINAS	
Acetaminofén o Paracetamol	N-Acetilcisteína.
<i>Amanita phalloides</i>	Silibinina, penicilina
ENFERMEDADES METABÓLICAS	
Tirosinemia tipo 1	NTBC
Enfermedad de Wilson	Penicilamina, trasplante hepático
Galactosemia	Exclusión de la lactosa de la dieta
Oxidación de ácidos grasos	Glucosa IV, evitar el ayuno
DISREGULACIÓN INMUNOLÓGICA	
Síndrome hemofagocítico	VP-16, corticosteroides
Hepatitis autoinmune	Corticosteroides
NTBC: 2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione. (?)	posible beneficio

Fuente: Squires RH. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis* 2008;28(2):153-166.

- **Monitoreo y soporte del paciente:** es fundamental la internación del paciente en un centro con experiencia, siendo en la mayoría de los casos una unidad de cuidados intensivos o intermedios. El aporte de líquidos intravenosos debe ser restringido entre un 85% y un 90% de los fluidos de mantenimiento, para evitar sobrehidratación, aportándole suficiente glucosa y fósforo con el objetivo de normalizar dichos valores.

❖

Es decir, si bien la administración de líquidos debe ajustarse a la condición clínica del paciente, relativa restricción debe ser un principio fundamental.

❖

- **Identificar y tratar las posibles complicaciones:**

- **Neurológicas:** La encefalopatía hepática (EH) no siempre es clínicamente aparente, principalmente en los niños más pequeños. Es muy importante distinguir la EH de la alteración del estado mental desencadenado por otras causas, tales como sepsis, hipotensión, anormalidades electrolíticas, ansiedad o "psicosis vinculada con la permanencia en la unidad de cuidados intensivos". La hiperamonemia desempeña un rol central en el desarrollo de EH en la mayoría de los casos, sin embargo, un nivel específico de amonio no significa un grado predecible de EH. El tratamiento inicial incluye la minimización de los estímulos externos, reducción de la ingesta proteica, tratamiento antibiótico frente a la sospecha de sepsis y suspender y/o evitar medicación sedante capaz de modificar el estado mental del paciente. La administración de lactulosa debe iniciarse frente a la evidencia clínica de EH. La descontaminación intestinal con neomicina puede ser indicada como tratamiento de segunda línea, teniendo como riesgos potenciales ototoxicidad y nefrotoxicidad. No todos los pacientes con EH desarrollan incrementos clínicos de presión intracraneana sin embargo; los que lo presentan pueden experimentar

consecuencias devastadoras. El monitoreo de presión intracraneana es un procedimiento controvertido debido a las complicaciones asociadas, sin consecuente mejoría en la sobrevida.

- **Hematológicas:** El tiempo de protrombina (TP) y/o el RIN (razón internacional normalizada) son incorporados en todos los esquemas pronósticos para definir la severidad de la injuria hepática. El RIN es el cociente entre el TP de un paciente y un control normal, elevado a la potencia del valor del ISI (índice de sensibilidad internacional) de la tromboplastina y fue diseñado para estandarizar los resultados. En los pacientes con IHA tanto las proteínas procoagulantes (factores V, VII, X y fibrinógeno) y anticoagulantes (antitrombina, proteína C y proteína S) se encuentran disminuidas. Esta reducción balanceada de las proteínas pro y anticoagulantes justifican los infrecuentes episodios de hemorragia en estos pacientes en ausencia de factores precipitantes tales como la infección. En consecuencia, los TP/RIN alterados característicos de la IHA, no anticipan el riesgo hemorrágico. Los esfuerzos destinados a la corrección del TP/RIN con plasma u otros productos procoagulantes tales como el factor VII recombinante, deben ser reservados para situaciones de sangrado activo o previo a la realización de un procedimiento quirúrgico invasivo. En una minoría de pacientes se puede observar un espectro de alteraciones que van desde leve pancitopenia hasta anemia aplásica, identificándose más comúnmente en IHA indeterminada. Esta complicación puede requerir un trasplante de médula ósea.
- **Gastrointestinales:** Ascitis puede presentarse en algunos pacientes, incluyendo como factores precipitantes la hipoalbuminemia, excesiva administración de fluidos e infección. El tratamiento incluye restricción de líquidos y diuréticos, reservado para aquellos pacientes que experimenten compromiso respiratorio o malestar debido a la acumulación de

líquido. Espironolactona es la droga de elección como terapia inicial, en ocasiones pueden necesitar la asociación con furosemida. Sin embargo, la obtención de una diuresis agresiva puede precipitar un síndrome hepato-renal. El sangrado gastrointestinal, aunque infrecuente, puede obedecer a erosiones o úlceras ocasionadas por la administración de antiinflamatorios no esteroides, várices o gastropatía vinculados con la coexistencia de hipertensión portal o úlceras gastroduodenales idiopáticas. La infección puede precipitar el sangrado en esta población vulnerable, razón por la cual se deben tomar cultivos y considerar la administración de antibióticos frente a la mencionada situación. La administración de sangre, plasma y/o plaquetas se justifican ante un sangrado con repercusión hemodinámica.

- **Renales:** La presencia de insuficiencia renal al ingreso del paciente con IHA, obliga a descartar la existencia de alguna medicación o toxina como causa precipitante. Si la restricción de fluidos es excesiva para la necesidad del paciente, puede desarrollarse uremia pre-renal. Además, la presencia de deterioro de la función renal en la evolución de una IHA puede obedecer a la presencia de hipotensión sistémica secundaria a sepsis o hemorragia. El síndrome hepatorenal es una complicación temida, aunque es más frecuentemente asociado a una enfermedad hepática crónica con cirrosis establecida. El diagnóstico es sospechado cuando existen evidencias de deterioro de la función renal en ausencia de sangrado, hipotensión, sepsis o medicación nefrotóxica y vinculado con la falta de respuesta a la expansión de volumen.
- **Metabólicas:** La hipoglucemia es la resultante de la afectación de la gluconeogénesis y la depleción de los depósitos de glucógenos. La infusión de glucosa a razón de 10 a 15 mg/kg/minuto puede ser requerido para obtener niveles séricos de glucosa estables,

requiriendo la colocación de un catéter venoso central para la administración de una solución glucosada hipertónica. Los pacientes pueden presentar hipokalemia secundaria a la existencia de dilución por sobrecarga de volumen, ascitis ó insuficiencia renal. El nivel de fósforo sérico debe ser controlado frecuentemente ya que estos pacientes pueden presentar hipofosfatemia importante, mejorando su evolución al mantenerlo en el rango normal. Las alteraciones del estado ácido-base comprenden la alcalosis respiratoria debida a hiperventilación, acidosis respiratoria originada por la presencia de insuficiencia respiratoria, alcalosis metabólica debida a hipokalemia y acidosis metabólica precipitada por necrosis hepática, shock o metabolismo anaeróbico aumentado.

- **Infecciosas:** Estos pacientes tienen mayor predisposición a desarrollar infecciones bacterianas y sepsis, debido a que presentan disfunción del sistema inmune. Las manifestaciones clínicas vinculadas con un cuadro infeccioso pueden ser sutiles, tales como taquicardia, hemorragia intestinal, menor función renal o cambios en el estado mental. La fiebre puede no estar presente. Los hemocultivos deben ser obtenidos diariamente o ante alguna evidencia de deterioro clínico e iniciar tratamiento antibiótico aun ante la sospecha de sepsis.

e) Trasplante hepático

La IHA es uno de los más dramáticos y desafiantes síndromes de la práctica clínica. La tasa de mortalidad es elevada, no habiéndose reducido con un manejo adecuado en unidades de cuidados intensivos modernas, ni con la implementación de medidas heroicas, destinadas a salvar a pacientes de tal gravedad (exanguinotransfusión, plasmaféresis, circulación cruzada, etc.). El TH se ha incorporado como una alternativa terapéutica al tratamiento conservador, en aquellos pacientes que demuestran una evolución desfavorable, progresando en forma implacable, sin posibilidades de sobrevivir. La

decisión de realizar un TH en un paciente con IHA es muy compleja y se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- 1) ¿Es probable la recuperación espontánea del paciente?
- 2) Si no lo es. ¿Es factible el TH?
- 3) ¿O han ocurrido complicaciones irreversibles que lo contraindican? (afectación neurológica irreversible, infección incontrolable, compromiso orgánico extrahepático grave).

❖

La evolución deseada es sin duda la recuperación espontánea, ya que una vez lograda, la mayoría de los pacientes curan en forma definitiva, y así evitamos el riesgo y gasto del TH y la inmunosupresión de por vida.

❖

Por el contrario, la recuperación puede no ser factible, en cuyo caso, la única opción es un TH urgente. La decisión de cuándo realizar un TH es crítica para el éxito del mismo y se apoya en el conocimiento de factores pronósticos sensibles (nivel sérico de bilirrubina, TP ó RIN, factor V, edad, etiología, encefalopatía progresiva) para determinar la probabilidad de recuperación espontánea. El TH ha mejorado la sobrevida de los niños con IHA. Los avances en técnica quirúrgica han permitido optimizar la indicación del mismo. La técnica de donante vivo relacionado (DVR) ha aventajado al TH con hígado cadavérico como consecuencia de los menores tiempos de isquemia fría y de menor espera hasta la concreción del acto quirúrgico.

❖ Insuficiencia hepática crónica

El seguimiento del paciente con enfermedad hepática crónica (EHC) en evolución cirrótica es complejo, requiriendo un manejo minucioso de una condición clínica inestable, destinado a prevenir o tratar las posibles complicaciones (ascitis refractaria, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva, infecciones, etc.).

❖

El objetivo del seguimiento es definir si es factible la recuperación de la función hepática o el camino hacia un trasplante hepático es el único destino certero.

❖

a) Etiología

La etiología de la EHC con evolución a la insuficiencia hepática en la edad pediátrica, varía con la edad de presentación (Tabla 5). Por ejemplo, los niños con atresia de vías biliares (AVB) diagnosticados tardíamente, o aquellos sometidos oportunamente a una operación de

Kasai y que no lograron la recuperación del flujo biliar, desarrollarán complicaciones de la cirrosis biliar dentro del primer año de vida. Presentarán alteración de la función de síntesis hepática conjuntamente con complicaciones de la hipertensión portal incluyendo ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y sangrado de várices esofágicas. La AVB es la indicación mas frecuente de TH en la edad pediátrica, con una edad media al TH de 11 meses. La mejor sobrevida sin TH ocurre cuando el nivel de bilirrubina sérica total es menor de 2 mg/dl a los 3 meses posteriores al Kasai. Otras enfermedades tales como los Síndromes de Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva (CIFF) o niños con una forma de presentación agresiva de la Deficiencia de Alfa 1- Antitripsina, pueden tener una historia natural semejante. En los niños mayores y adolescentes, las hepatitis autoinmunes y enfermedad de Wilson no diagnosticados oportunamente pueden presentarse ya en estadio cirrótico, con ictericia, ascitis, hemorragia digestiva aguda y/ó encefalopatía hepática, exteriorizando una insuficiencia hepática crónica ya establecida.



Tabla 5
Causas de IHC en la infancia

Niños menores de 1 año:	<ul style="list-style-type: none"> • Atresia de vías biliares • Síndromes de colestasis intrahepática familiar progresiva • Síndrome de Alagille • Enfermedades metabólicas: tirosinemia, glucogenosis, trastornos del ciclo de la urea
Niños mayores de 1 año:	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis autoinmune • Cirrosis criptogénica • Atresia de vías biliares post Kasai (con recuperación parcial ó total del flujo biliar) • Deficiencia de alfa 1-antitripsina • Colangitis esclerosante primaria • Enfermedad de Wilson

Adaptado de: Leonis MA and Balistreri WF. Evaluation and management of end-stage liver disease in children. *Gastroenterology* 2008;134:1741-1751.

b) Clínica

Conocer la etiología de la EHC va a orientar acerca de las posibles formas de presentación de la enfermedad, además de la progresión de la fibrosis y el desarrollo de cirrosis e insuficiencia hepática crónica.

En algunos niños y adolescentes el diagnóstico de cirrosis es realizado en un examen clínico de rutina, considerándose en esos casos formas latentes o compensadas. En otras circunstancias, el diagnóstico puede surgir a partir de un cuadro brusco y dramático de hemorragia digestiva, originada a partir de la ruptura de várices esofágicas. Los pacientes pediátricos pueden presentar además manifestaciones generales: detención del crecimiento, anorexia, decaimiento, debilidad muscular. La presencia de ictericia leve, en ocasiones, suele no ser detectada por el paciente o su familia.

El examen abdominal puede revelar un hígado agrandado y de consistencia aumentada, en los casos de cirrosis biliar secundaria a AVB y CIFP o disminuido y nodular en cirrosis autoinmune.

El bazo suele estar aumentado de tamaño reflejando la hipertensión portal existente. En estos casos también puede observarse ascitis, frecuentemente asociada a hipoalbuminemia. La EH puede presentarse sutilmente como

deterioro del rendimiento escolar, depresión o arrebatos emocionales. El examen neurológico puede demostrar asterixis (al solicitarle al paciente que extienda los brazos, flexionando al mismo tiempo las muñecas, dirigiendo las manos hacia el piso, presenta movimientos alternantes de flexión y extensión de la articulación de las muñecas, acompañados de separación y acercamiento repetitivo de los dedos). Además puede observarse una prolongada fase de relajación de reflejos tendinosos profundos y signo de Babinski positivo.

El desarrollo de cirrosis con hipertensión portal constituye el estadio final de todas las formas de EHC progresivas. Puede ser compensada o descompensada. La descompensación hepática ocurre cuando existe deterioro de la función de síntesis hepática y la aparición de complicaciones como desnutrición, hemorragia digestiva ocasionada por ruptura de várices esofágicas, ascitis, EH y síndrome hepatorenal.

c) Diagnóstico

Aunque el diagnóstico de cirrosis es **histológico** (fibrosis extensa y nódulos de regeneración), se asocia generalmente con los siguientes hallazgos (Fig. 1 y 2):

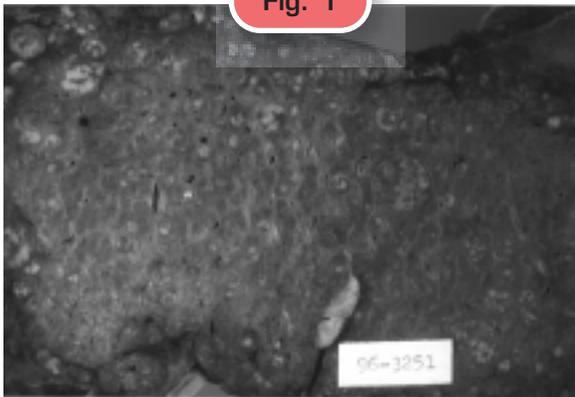


- ❖ Hígado ecogénico con esplenomegalia y vórices en la ecografía abdominal.
- ❖ Vórices esofágicas y gástricas en la endoscopia digestiva.
- ❖ Leve aumento de enzimas hepáticas: transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica > 3 veces el valor normal.
- ❖ Gama glutamil transpeptidasa aumentada, principalmente en las enfermedades

colestáticas (mayor de dos veces el valor normal).

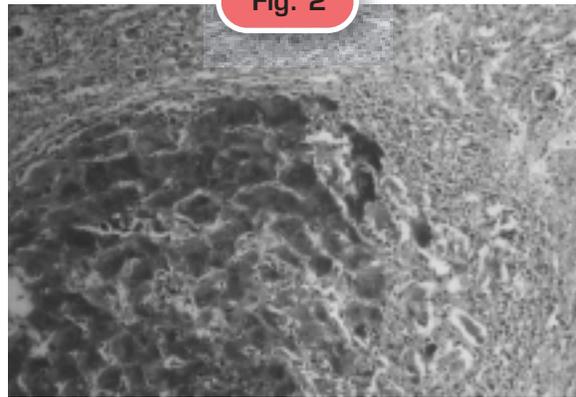
- ❖ Albúmina sérica disminuida (< 30 g/l).
- ❖ Calcio y fosfato séricos disminuidos, en los casos asociados a raquitismo.
- ❖ Anemia, multifactorial.
- ❖ Tiempo de protrombina > 20 segundos.
- ❖ Patrón electroencefalográfico con ondas lentas, irregulares, de baja frecuencia.

Fig. 1



Cirrosis macro-micronodular

Fig. 2



Cirrosis con severa actividad inflamatoria, proliferación ductular y nódulo regenerativo

d) Manejo clínico

❖
En muchos pacientes cirróticos, el desarrollo de hipertensión portal puede conducir a una amplia variedad de complicaciones con una morbi-mortalidad significativa.
 ❖

El desarrollo de ascitis, hemorragia digestiva, infección y EH son eventualidades muy serias, que pueden ocasionalmente amenazar la vida del paciente con EHC. En sus comienzos, las mencionadas complicaciones pueden ser prevenidas o en su defecto minimizadas al ser detectadas precozmente. Por este motivo, el seguimiento de estos pacientes debe ser minucioso, aunque se encuentren compensados clínicamente.

1. Ascitis: es la acumulación de líquido en la cavidad abdominal objetivable clínicamente, ya

que siempre existe una pequeña cantidad de líquido que permite el normal deslizamiento de las vísceras entre sí. El desarrollo de ascitis es una complicación frecuente de la cirrosis e hipertensión portal. Aunque puede ser leve en su primera aparición, al progresar puede tornarse severa e invalidante. El desarrollo de ascitis tensa, expresión de una enfermedad avanzada, puede conducir consecuentemente al compromiso funcional gastrointestinal, renal y pulmonar. Esta situación puede ocasionar verdadera morbilidad y hasta mortalidad en el frágil organismo infantil característico de estas enfermedades. De acuerdo a la severidad de esta complicación, tendremos las siguientes alternativas terapéuticas:

- a)** Ascitis leve a moderada: debe indicarse moderada restricción de sal en la dieta y tratamiento diurético por vía oral, inicialmente con espironolactona (2-3 mg/kg/día hasta un máximo de 6 mg/kg/día en niños pequeños y 100 a 200 mg/d hasta un máximo de 600 mg en niños

mayores y adolescentes], teniendo en cuenta que su efecto se observará al cabo de 4 días de la dosis inicial o su incremento. El objetivo del tratamiento es lograr un balance negativo de fluidos, de 10 ml/kg/día en la edad pediátrica. Si la diuresis supera esta cifra (sin la existencia de edemas periféricos, que es lo primero que se va a reabsorber), la reducción del volumen intravascular puede ocasionar disminución de la tasa de filtrado glomerular.

Es muy importante entender que la reducción de la ascitis con diuréticos debe hacerse con cautela, para evitar esta consecuencia.

El aumento de la dosis de espironolactona debe efectuarse teniendo en cuenta estas consideraciones, hasta lograr una diuresis satisfactoria o hasta que la concentración urinaria de sodio resulte mayor que la de potasio. En pacientes que responden parcialmente a la espironolactona, se puede asociar furosemida (1-2 mg/kg/día, dosis máxima de 6 mg/kg/día). Todos los diuréticos pueden producir una serie de **efectos adversos**: azotemia, hiponatremia, hipokalemia, hiperkalemia, contracción del volumen plasmático efectivo, pudiendo precipitar el síndrome hepatorenal o EH, principalmente si son indicados irracionalmente. Los efectos relacionados específicamente con la espironolactona son: hiperkalemia y erupción cutánea y los vinculados con la furosemida son: ototoxicidad (especialmente si son asociados con aminoglucósidos) y nefrocalcinosis (con su uso prolongado, especialmente en neonatos).

- b) Ascitis severa o tensa (refractaria al tratamiento dietético y diurético):** la alternativa terapéutica es la paracentesis y evacuación de gran volumen de líquido ascítico (evacuación total o de la mayor cantidad posible). La evacuación debe ser lenta durante 4 a 6 horas, con monitoreo de los signos vitales y la tensión arterial. Si el

volumen drenado es igual o mayor a 50 mg/kg de peso, se infundirá albúmina al 20%, 1 g/kg, para evitar el síndrome de disfunción circulatoria post-paracentesis. Esta alternativa puede resultar efectiva para obtener el alivio circunstancial del paciente sin embargo; al cabo de repetidas paracentesis se puede observar una reducción proteica significativa e hipovolemia, sin resolver definitivamente el problema de la ascitis.

El niño con ascitis refractaria debe ser considerado para TH, antes del desarrollo de disfunción renal.

2. Hemorragia digestiva por vórices

esofágicas: este tema fue estudiado extensamente en relación al paciente adulto, no siendo así en la población pediátrica. Por ello, debemos ser cautelosos antes de extrapolar en los pacientes pediátricos, los resultados obtenidos en adultos. El tratamiento inicial de un episodio de hemorragia por vórices esofágicas incluye la estabilización del paciente, con la administración cautelosa de cristaloides o transfusión sanguínea, evitando el llenado rápido del espacio intravascular. Si se sospecha el sangrado por vórices esofágicas, el paso siguiente consiste en la administración de octreotide en infusión intravenosa continua (1-2 µg/kg/hora), con el objeto de disminuir el tono vascular esplácnico, disminuyendo así la presión venosa portal.

Una vez que el paciente se ha estabilizado, es esencial realizar una endoscopia digestiva para confirmar el sitio del sangrado y efectuar el tratamiento endoscópico indicado: esclerosis o ligaduras de vórices esofágicas (de acuerdo a la factibilidad técnica).

En situaciones de hemorragia variceal severa e incontrolable, la colocación del balón de

Sengstaken-Blakemore en un centro especializado puede ser beneficiosa. Se trata de una medida transitoria hasta que se le pueda ofrecer al paciente un procedimiento mas seguro: derivación porto-sistémica intrahepática por intervencionismo radiológico (TIPS es la abreviatura del inglés) o una derivación quirúrgica. Estas medidas pretenden también compensar a un paciente crítico, mientras espera el tratamiento definitivo que en estas circunstancias es el TH.

3. Peritonitis bacteriana espontánea (PBE): es la infección bacteriana del líquido ascítico, en ausencia de un foco infeccioso intraabdominal, como un absceso o una perforación intestinal. Ocurre frecuentemente en niños con cirrosis y ascitis. Los síntomas de presentación pueden ser tan sutiles como incremento brusco de la distensión abdominal o leucocitosis periférica. En ocasiones, el cuadro puede además presentar fiebre, dolor abdominal, vómitos, diarrea y EH. Debido a la frecuente falta de expresión clínica florida, es aconsejable realizar una paracentesis diagnóstica, siempre que el paciente se presente con un nuevo episodio de ascitis. Los estudios realizados en población pediátrica han señalado como agentes responsables de esta infección al *Streptococcus pneumoniae*, otros cocos gram-positivos y bacterias entéricas gram-negativas.

El tratamiento de la PBE consiste en antibióticos de amplio espectro hasta la obtención del cultivo del líquido ascítico. Cefotaxime es el antibiótico de elección en la mayoría de los pacientes pediátricos.

Debido a la frecuente recurrencia de los episodios de PBE en estos pacientes, es importante verificar que hayan recibido la vacuna antineumocócica y valorar la administración de profilaxis antibiótica (sugiriéndose con trimetoprima-sulfametoxazol).

4. Encefalopatía hepática: la presencia de EH depende de tres factores: 1) derivaciones porto-

sistémicas que favorecen el pasaje a la circulación de metabolitos nitrogenados, neurotóxicos, de origen intestinal, 2) alteración de la barrera hematoencefálica y 3) las interacciones de los metabolitos tóxicos con el sistema nervioso central. En niños pequeños, el desarrollo de estadios tempranos de EH pueden ser difíciles de valorar debido a la relativa inmadurez psicológica.

Muchos de los síntomas iniciales de EH son inespecíficos: irritabilidad, llanto inconsolable y falta de atención.

En niños mayores, mínima EH puede conducir a un déficit leve de la función cognitiva, específicamente involucrando áreas vinculadas con la memoria y la atención. En la edad pediátrica, la restricción proteica debe ser moderada (2-3 g/kg/día), para evitar su repercusión en el estado nutricional y crecimiento. La suplementación oral con aminoácidos ramificados, en niños con cirrosis avanzada y desnutrición severa, puede ser beneficiosa desde el punto de vista nutricional sin generar EH. La administración de antibióticos por vía oral (neomicina) y disacáridos sintéticos (lactulosa) podrían ser ventajosos al minimizar la producción de amonio.

e) Trasplante hepático

Muchos niños con cirrosis e hipertensión portal presentan durante un período prolongado de tiempo, una enfermedad lo suficientemente compensada como para tener una calidad de vida adecuada. Sin embargo, hay indicadores que pueden orientar y ayudar a plantear la necesidad de un TH:

- ❑ Hiperbilirrubinemia persistente
- ❑ Prolongación del tiempo de protrombina (RIN > 1.4)
- ❑ Disminución de la albúmina sérica < 35 g/l
- ❑ Disminución del rendimiento psicosocial

- ❑ Detención del crecimiento a pesar del adecuado manejo nutricional
- ❑ EH crónica
- ❑ Ascitis refractaria
- ❑ Hemorragia variceal recurrente a pesar del tratamiento adecuado
- ❑ Prurito intratable
- ❑ Enfermedad ósea severa
- ❑ Afectación de la calidad de vida

La evaluación del paciente que tiene indicación de un TH debe realizarse en un centro especializado para un abordaje multidisciplinario.

Su preparación incluye: apoyo nutricional intensivo, tratamiento de las complicaciones de su EHC y la preparación del niño y su familia para poder enfrentar lo que significa un enorme desafío.



Ejercicio de Integración y Cierre

A. Identifique Verdadero o Falso en los siguientes enunciados



V F

1. La insuficiencia hepática aguda (IHA) es una enfermedad infrecuente y muy grave, que conduce a la muerte o a la necesidad de un trasplante hepático (TH) en hasta un 45% de los pacientes.
2. La mayoría de las veces, la búsqueda exhaustiva de la causa etiológica de la IHA resulta negativa, por lo que se hace el diagnóstico de "indeterminada".
3. En todos los pacientes con encefalopatía hepática (EH) que desarrollan incrementos clínicos de presión intracraneana, se debe realizar monitoreo de presión intracraneana.
4. La presencia de insuficiencia renal al ingreso del paciente con IHA, obliga a descartar la existencia de alguna medicación o toxina como causa precipitante.
5. Los pacientes con IHA tienen mayor predisposición a desarrollar infecciones bacterianas y sepsis, debido a que presentan disfunción del sistema inmune.
6. La tasa de mortalidad en IHA se ha logrado reducir con un manejo adecuado en unidades de cuidados intensivos modernas.
7. El objetivo del seguimiento de pacientes con insuficiencia hepática crónica es definir si es factible la recuperación de la función hepática o si se debe realizar un trasplante.
8. En algunos pacientes con IHC la ictericia puede ser leve, por lo que puede pasar desapercibida al paciente o su familia.
9. Muchos de los síntomas iniciales de EH son inespecíficos: irritabilidad, llanto inconsolable y falta de atención.
10. El diagnóstico de cirrosis es histológico





B. Responda las siguientes consignas



- 1** Explique por qué se afirma que la lactancia materna exclusiva hasta los seis meses es un factor protector para la EIIC.

.....

.....

.....

.....

- 2** Mencione los efectos adversos de los diuréticos.

.....

.....

.....

.....

- 3** Relacione la columna de la derecha (causas de la IHC en la infancia) con la de la izquierda (edad de los niños).

< 1 año	a) Colangitis esclerosante primaria
.....	b) Atresia de vías biliares
	c) Cirrosis criptogénica
	d) Síndromes de colestasis intrahepática familiar progresiva
> 1 año	e) Hepatitis autoinmune
.....	f) Atresia de vías biliares post Kasai (con recuperación parcial o total del flujo biliar)
	g) Enfermedades metabólicas: tirosinemia, glucogenosis, trastornos del ciclo de la urea
	h) Deficiencia de alfa 1-antitripsina
	i) Síndrome de Alagille
	j) Enfermedad de Wilson





- 4** Mencione algunos indicadores que se deben tener en cuenta para plantear la necesidad de un trasplante hepático.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

C. Analice y resuelva las siguientes situaciones clínicas



- 1** Pedro de 3 años, es derivado por su pediatra de cabecera por presentar ictericia de dos días de evolución, asociándose posteriormente vómitos e irritabilidad. No presenta antecedentes personales ni familiares de importancia. El paciente tiene vacunación completa para su edad. Los padres niegan ingestión de medicamentos, hierbas, etc. Al examen físico se observa un niño afebril, irascible, combativo, icterico, sin estigmas de hepatopatía crónica ni edemas. La palpación revela un abdomen blando, hepatomegalia leve, sin esplenomegalia.

a) ¿Cuál es su diagnóstico presuntivo y los diagnósticos diferenciales más probables?

.....

.....

.....

b) ¿Qué estudios solicitaría?

.....

.....

.....



2 *Maribel de 10 años concurre al servicio de emergencia por presentar cuadro de hematemesis de reciente comienzo. Menciona decaimiento desde dos días previos y el antecedente de una deposición oscura, probablemente melénica, el mismo día de la consulta. Entre sus antecedentes personales, niega ingestión de tóxicos, menciona episodio de hepatitis icterica a los 8 años, sin caracterización etiológica, que se resolvió al cabo de 3 semanas. El examen físico revela una paciente en regular estado general, con leve ictericia, telangiectasias en mejillas y araña vascular en antebrazo izquierdo. Abdomen distendido, con esplenomegalia de 5 cm del reborde costal, de consistencia aumentada.*

a) ¿Qué diagnósticos diferenciales propone frente a este caso?

.....

.....

.....

b) ¿Qué estudios solicitaría?

.....

.....

.....

c) ¿Qué medidas terapéuticas implementaría ante el episodio de hemorragia digestiva aguda?

.....

.....

.....

Puede comparar sus respuestas con las que figuran en la **Clave de Respuestas**.





Conclusiones

La insuficiencia hepática aguda o crónica es una situación clínica grave, médicamente desafiante, constituyendo actualmente una frecuente causa de mortalidad o indicación de TH en la edad pediátrica. La prevención o tratamiento oportuno de las severas complicaciones, un aspecto central en el seguimiento de estos pacientes, van a permitir la recuperación funcional hepática

o la factibilidad de un TH. En el transcurso de los últimos años, se han desarrollado en Estados Unidos una serie de estudios multicéntricos respaldados por el Instituto Nacional de la Salud, constituyendo emprendimientos fundamentales para avanzar en el conocimiento de la historia natural y tratamiento de éstos complejos pacientes pediátricos.

Lecturas Recomendadas

1. Yeung LTF and Roberts EA. Current issues in the management of paediatric viral hepatitis. *Liver International* 2010;30(1):5-18.
2. Dhawan A, Cheeseman P and Mieli-Vergani G. Approaches to acute liver failure in children. *Pediatr Transplantation* 2004;8:584-588.
3. Bansal S and Dhawan A. Acute Liver Failure. *Indian Journal of Pediatrics* 2006;73:931-934.
4. Bucuvalas J, Yazigi N and Squires RH. Acute Liver Failure in Children. *Clin Liver Dis* 2006;10:149-168.
5. Ciocca M, Moreira-Silva SF, Alegria S, et al. Hepatitis A as an etiologic agent of Acute Liver Failure in Latin America. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(8):711-715.
6. Narkewicz MR, Dell Olio D, Karpen SJ, et al. Pattern of Diagnostic Evaluation for the Causes of Pediatric Acute Liver Failure: An Opportunity for Quality Improvement. *J Pediatr* 2009;155:801-806.
7. Black DD. The Continuing Challenge of "Indeterminate" Acute Liver Failure in Children. *J Pediatr* 2009;155:769-770.
8. Squires RH. Acute Liver Failure in Children. *Seminars in Liver Disease* 2008;28(2):153-166.
9. Ciocca M, Ramonet M, Cuarterolo M, et al. Prognostic factors in paediatric acute liver failure. *Arch Dis Child* 2008;93(1):48-51.
10. Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, et al. Acute Liver Failure: Summary of a Workshop. *Hepatology* 2008;47:1401-1415.
11. Leonis MA and Balistreri WF. Evaluation and management of end-stage liver disease in children. *Gastroenterology* 2008;134:1741-1751.
12. Sokal EM, Goldstein D, Ciocca M, et al. End Stage Liver Disease and Liver Transplant: Current Situation and Key Issues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(2):239-246.
13. Debray D, Yousef N and Durand P. New management options for end-stage chronic liver disease and acute liver failure. Potential for pediatric patients. *Pediatr Drugs* 2006;8(1):1-13.
14. Debray D, Bernard O and Gauthier F. Transplantation hépatique chez l'enfant. *Presse Med* 2009;38:1299-1306.





Clave de respuestas. Ejercicio de Integración y cierre

A. Identifique Verdadero o Falso en los siguientes enunciados



1. Verdadero.
2. Verdadero.
3. Falso. No todos los pacientes con EH desarrollan incrementos clínicos de presión intracraneana. El monitoreo de presión intracraneana es un procedimiento controvertido debido a las complicaciones asociadas, sin consecuente mejoría en la sobrevida.
4. Verdadero.
5. Verdadero.
6. Falso. La tasa de mortalidad es elevada, no habiéndose reducido con un manejo adecuado en unidades de cuidados intensivos modernas, ni con la implementación de medidas heroicas, destinadas a salvar a pacientes de tal gravedad (exsanguinotransfusión, plasmaféresis, circulación cruzada, etc.).
7. Verdadero.
8. Verdadero.
9. Verdadero.
10. Verdadero.

B. Responda las siguientes consignas



- 1 En algunos niños y adolescentes el diagnóstico de cirrosis es realizado en un examen clínico de rutina, considerándose en esos casos formas latentes o compensadas. En otras circunstancias, el diagnóstico puede surgir a partir de un cuadro brusco y dramático de hemorragia digestiva. Los pacientes pediátricos pueden presentar además manifestaciones generales: detención del crecimiento, anorexia, decaimiento, debilidad muscular. El **examen abdominal** puede revelar un hígado agrandado y de consistencia aumentada o, disminuido y nodular. El bazo suele estar aumentado de tamaño, también puede observarse ascitis, frecuentemente asociada a hipoalbuminemia. La EH puede presentarse sutilmente como deterioro del rendimiento escolar, depresión o arrebatos emocionales. El examen neurológico puede demostrar asterixis. Además puede observarse una prolongada fase de relajación de reflejos tendinosos profundos y signo de Babinski positivo. El desarrollo de cirrosis con hipertensión portal constituye el estadio final de todas las formas de EHC progresivas. Puede ser compensada o descompensada. La descompensación hepática ocurre cuando existe deterioro de la función de síntesis hepática y la aparición de complicaciones como desnutrición, hemorragia digestiva ocasionada por ruptura de várices esofágicas, ascitis, EH y síndrome hepatorenal.



- 2** Todos los diuréticos pueden producir una serie de efectos adversos: azotemia, hiponatremia, hipokalemia, hiperkalemia, contracción del volumen plasmático efectivo, pudiendo precipitar el síndrome hepatorenal o EH, principalmente si son indicados irracionalmente. Los efectos relacionados específicamente con la espironolactona son: hiperkalemia y erupción cutánea y los vinculados con la furosemida son: ototoxicidad (especialmente si son asociados con aminoglucósidos) y nefrocalcinosis (con su uso prolongado, especialmente en neonatos).
- 3** Causas de IHC según edad
Menores de 1 año: a) d) i) g)
Mayores de 1 año: a) c) e) f) h) i)
- 4** Indicadores que pueden orientar y ayudar a plantear la necesidad de un TH:
- ❑ Hiperbilirrubinemia persistente
 - ❑ Prolongación del tiempo de protrombina (RIN > 1.4)
 - ❑ Disminución de la albúmina sérica < 35 g/l
 - ❑ Disminución del rendimiento psicosocial
 - ❑ Detención del crecimiento a pesar del adecuado manejo nutricional
 - ❑ EH crónica
 - ❑ Ascitis refractaria
 - ❑ Hemorragia variceal recurrente a pesar del tratamiento adecuado
 - ❑ Prurito intratable
 - ❑ Enfermedad ósea severa
 - ❑ Afectación de la calidad de vida

C. Analice y resuelva las siguientes situaciones clínicas

- 1** **Pedro**
- a) Primer diagnóstico presuntivo, por frecuencia, sería el de hepatitis indeterminada, para lo que se debe descartar los otros agentes etiológicos: virus A, B, de Epstein-Barr, parvovirus B19, hepatitis autoinmune tipos 1 y 2, defectos de la oxidación de ácidos grasos.
- b) Hepatograma, tiempo de protrombina/RIN post administración de vitamina K intramuscular, ecografía abdominal, serologías para virus A, B, de Epstein-Barr, parvovirus B19, PCR de los tres últimos de estar disponible, autoanticuerpos (Factor anti-núcleo, anti-músculo liso, anti-LKM), proteinograma inmunoelectroforético, ácidos orgánicos urinarios.
- 2** **Maribel**
- a) Se trata de una hepatopatía crónica en evolución cirrótica, posiblemente una hepatitis autoinmune, cuyo comienzo fue el episodio de ictericia a los 8 años. Para confirmar el diagnóstico, se necesita descartar otras causas probables de hepatitis crónica: hepatitis virales

B y C, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1 antitripsina.

b) Hepatograma, ecografía abdominal, proteinograma inmunolectroforético, tiempo de protrombina/RIN, serologías para virus B y C, autoanticuerpos, ceruloplasmina, cupremia, cupruria, alfa-1 antitripsina.

c) Primeramente se debe tratar de estabilizar a la paciente, indicaría transfusión sanguínea de ser necesario y como sospecho que el sangrado proviene de la ruptura de várices esofágicas, le administraría infusión intravenosa de octreotide. Una vez compensada, realizar endoscopia digestiva y de confirmarse el sangrado por várices esofágicas, iniciar tratamiento endoscópico de las mismas con ligadura (factible por la edad de la paciente), para evitar el resangrado digestivo.