

1. Fallo hepático agudo pediátrico

PEDIATRIC ACUTE LIVER FAILURE

Javier Torrecilla Cañas

Médico adjunto de la Unidad de Gastroenterología del Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca.

RESUMEN

El fallo hepático agudo es un síndrome caracterizado por una necrosis masiva del hígado y una disfunción hepática severa de inicio brusco en niños que previamente se encontraban sanos. Es una entidad rara en pediatría, pero muy dinámica y rápidamente progresiva y de una extraordinaria gravedad y morbi-mortalidad, pues hasta en la mitad de los casos conlleva la muerte del niño o la necesidad de un trasplante hepático.

La etiología es desconocida en alrededor del 30-50% de los casos, pero su estudio es esencial para poder instaurar tratamientos específicos y realizar una indicación más acertada acerca de la necesidad de trasplante hepático. Por ello se han creado diversas guías de actuación para un acercamiento diagnóstico paso a paso a esta entidad.

Requiere un abordaje multidisciplinario dentro de un centro con experiencia en trasplante hepático. Inicialmente el tratamiento consiste en medidas de soporte y tratamiento de las complicaciones, especialmente para evitar o tratar la encefalopatía hepática. El intervalo de tiempo disponible entre el inicio de los síntomas y la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas es muy corto, pero de especial relevancia, pues de ello depende la vida del niño. La indicación de trasplante en el momento más adecuado es de vital importancia, pues una indicación tardía puede poner en peligro la vida del niño, mientras que la realización de un trasplante antes de tiempo tendrá implicaciones a lo largo del resto de la vida del paciente.

Debido a los últimos avances en el diagnóstico y tratamiento del fallo hepático agudo con el siguiente trabajo se pretende sintetizar todo el conocimiento actual sobre dicha entidad.

Palabras clave: Fallo, hepático, pediatría, epidemiología, causas, mecanismos, clínica, diagnóstico, tratamiento, pronóstico.

ABSTRACT

Acute liver failure is a syndrome characterized by massive liver necrosis and sudden-onset severe liver dysfunction in previously healthy children. It is a rare entity in pediatrics but rapidly progressive and of extraordinary severity and morbidity and mortality, since in almost half of the cases it leads to the death of the child or the need for a liver transplant, although the new use of extrahepatic purification techniques and the greater experience in liver transplant have significantly improved their prognosis.

The etiology is unknown in around 30-50% of cases, but its study is essential to be able to establish specific treatments and make a more accurate indication about the need for liver transplantation. For this reason, various protocols or guidelines have been created for a step-by-step diagnostic approach to this entity.

It requires a multidisciplinary approach within an experienced health center, initially the treatment consists of support measures and treatment of complications, especially to prevent or treat hepatic encephalopathy, all with the hope that the liver will recover spontaneously or by doing an indication for a transplant at the most appropriate time, in order to avoid a late indication that puts the child's life in danger, but without carrying out more transplants than are strictly necessary, especially due to the implications that this has throughout the life of the child for the rest of the patient's life.

Due to the latest advances in the diagnosis and treatment of acute liver failure, the following work intends to synthesize all the current knowledge about this entity.

Keywords: Failure, liver, pediatrics, epidemiology, causes, mechanisms, clinical, diagnosis, treatment, prognosis.

¿QUÉ ES EL FALLO HEPÁTICO AGUDO PEDIÁTRICO?

La primera vez que una insuficiencia hepática aguda fue descrita en la literatura médica fue en 1842 por el austriaco Carl von Rokitansky, el cual la denominó "atrofia aguda amarilla del hígado", por la importancia de esta descripción posteriormente también se le conoció a la enfermedad con el epónimo de enfermedad de Rokitansky¹. En 1964 se realiza un primer estudio observacional retrospectivo sobre el resultado de distintas autopsias y se le pasa a denominar "necrosis hepática masiva"² y unos pocos años después, en 1972, Trey publica un estudio³ en el que participaron 73 centros sobre la supervivencia de pacientes con fallo hepático que posteriormente desarrollaron coma, a partir de este trabajo se adopta la nomenclatura de "fallo hepático fulminante"³ o "fallo hepático agudo".

El *fallo hepático agudo* (FHA) o insuficiencia hepática aguda es un síndrome clínico caracterizado por la necrosis masiva de grandes áreas del hígado en pacientes en los que previamente no se conocía ninguna patología hepática, consecuentemente se produce un fallo de todas las funciones del hígado: síntesis proteica y de factores de coagulación, detoxificación, función metabólica y función excre-

tora^{1,4}. Como consecuencia de este fallo severo del hígado aparece una afectación multisistémica con alteración de la coagulación, encefalopatía, alteraciones hemodinámicas, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, alteraciones hidroelectrolíticas, edemas...

La presentación clínica es distinta según la edad del individuo en el que se presente, en adultos es casi constante la aparición de una encefalopatía severa y precoz y por tanto este síntoma siempre se ha considerado un criterio obligatorio para el diagnóstico del FHA en este grupo etario. Sin embargo, en los niños la principal afectación acompañante es la coagulopatía, mientras que la encefalopatía no siempre aparece y cuando lo hace es en un momento más tardío, además de encontrarnos con la dificultad en niños pequeños (lactantes y neonatos) de realizar un diagnóstico únicamente mediante parámetros clínicos, pues sus síntomas son muy tardíos y sutiles (irritabilidad, decaimiento, llanto...)¹. Por todo ello la *encefalopatía hepática* (EH) ya no se considera un criterio necesario para el diagnóstico de FHA infantil⁵.

Aunque inicialmente se extrapoló a la edad pediátrica la definición de FHA de los adultos, con la inclusión de la EH como criterio diagnóstico obligatorio, en la actualidad se acepta internacionalmente la definición de fallo hepático agudo pediátrico según el consenso acordado por el *Pediatric Acute Liver Failure Study Group* (PALFSG), un grupo de estudio creado en 1999 con la colaboración de 20 hospitales en total, 17 de Estados Unidos, 2 de Reino Unido y 1 de Canadá; en donde la EH ya no figura dentro de los criterios diagnósticos⁴. Inicialmente los criterios de la PALFSG no fueron creados para definir el FHA sino solamente como los principios para identificar aquellos niños con un daño hepático lo suficientemente severo como para evaluar la necesidad de un *trasplante hepático* (TH)⁴, pero con el paso del tiempo se han convertido en la definición más utilizada de FHA pediátrico. Según el PALFSG⁵ se define el FHA pediátrico como aquellos casos que cumplen:

- Evidencia de daño hepático agudo.
- En paciente menores de 18 años sin enfermedad hepática crónica conocida.
- Alteración de la coagulación que no se corrige con la administración de vitamina K, pudiendo consistir esta alteración de la coagulación en:
 - Coagulopatía moderada, definida como *tiempo de protrombina* (TP) de 15-20 segundos o *International normalized ratio* (INR) de 1.5-1.9, y que asocia datos de encefalopatía hepática; o
 - Coagulopatía severa con TP mayor de 20s o INR mayor de 2.0 independientemente de la presencia o no de encefalopatía.

Una de las críticas que se han esgrimido contra esta definición es que deja fuera a todas aquellas enfermedades crónicas ya conocidas en el paciente pero que en su desarrollo pueden sufrir descompensaciones y desarrollar un cuadro clínico, bioquímico, evolutivo y terapéutico muy similar al del FHA definido como tal.

En adultos, para estandarizar la nomenclatura se ha propuesto una clasificación según la forma de presentación y los días transcurridos entre la aparición de la ictericia y el inicio de los síntomas de EH. En los niños mayores y adolescentes esta clasificación puede tener cierta aplicación con algunas consideraciones específicas⁶, sin embargo, esta división es poco útil en niños pequeños donde la duración de la enfermedad es muy variable y la valoración de la EH puede ser muy complicada. Dicha clasificación, con poca significación pronóstica, divide el FHA en^{6,7}:

- *FH hiperagudo o fulminante*: Con una clínica de menos de 7 días de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la aparición del FHA con EH. En niños pequeños el cuadro clínico equivalente vendría representado principalmente por coagulopatía de menos de 10 de evolución, sin ictericia y con grado variable de encefalopatía. Suele aparecer en el FHA de origen metabólico o tóxico, existiendo posibilidades de recuperación espontánea si se trata la causa de manera precoz.
- *Agudo*: Cuadro clínico de peor pronóstico (supervivencia 5-10%) caracterizado por una clínica de entre 8 y 28 días de evolución hasta la aparición de EH. En los niños la clínica final consiste en coagulopatía cada vez más descompensada con ictericia y raramente presentan encefalopatía, salvo en casos de situación terminal.
- *Subagudo*: Cuadro de más de 28 días de evolución con coagulopatía e ictericia hasta que aparece la encefalopatía, generalmente se debe a una fase preterminal donde la capacidad de regeneración del hígado es casi nula y la única posibilidad de supervivencia pasa por el trasplante hepático (TH). Se presenta en la enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune y por tóxicos.

EPIDEMIOLOGÍA

No existen estudios sobre la incidencia del FHA, aunque si podemos afirmar que es una enfermedad muy poco frecuente en la edad pediátrica pero que conlleva una alta morbi-mortalidad (supervivencia del 5- 30% antes de la aparición del TH¹).

No se ha visto que haya diferencias de incidencia con respecto al sexo, pero sí que es más frecuente en niños de corta edad, pues hasta la mitad de los casos ocurre en niños por debajo de los 4 años¹.

Se estima que en los países desarrollados la incidencia podría ser de 1 a 6 casos por millón de niños⁸. En Estados Unidos se ha calculado que aparecen unos 500-600 nuevos casos de FHA pediátrica al año⁹. En España, de 2016 a 2020, según los datos extraídos del conjunto mínimo básico de datos o CMBD en las categorías relacionadas con el diagnóstico de insuficiencia hepática (sin incluir la hepatitis neonatal), se realizaron entre 88-138 ingresos hospitalarios anuales por hepatitis aguda¹⁰. Se cree que en los países en vías de desarrollo esta incidencia debe ser mucho mayor por la alta prevalencia y contagiosidad de infecciones que pueden causar FHA, como son el virus de la hepatitis A o el de la hepatitis E.

Según los datos del estudio realizado por Newland, el FHA es el causante del 10-15% de todos los TH efectuados en niños¹¹. En España en los últimos 10 años (de 2012 a 2021) se han realizado una media de 4.9 trasplantes anuales por hepatitis fulminante en niños menores de 16 años¹².

MÚLTIPLES CAUSAS

Las causas que pueden dar lugar a un FHA son múltiples, algunas de ellas de carácter agudo y autolimitado (infecciones, intoxicaciones) mientras que otras se deben a la primera manifestación de una enfermedad crónica y a veces multiorgánica (metabolopatías, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmunes); pero la causa más frecuente en general de desarrollo de un FHA aún es desconocida en casi la mitad de los casos diagnosticados^{1,5}, denominándose en estos casos FHA idiopático o indeterminado.

Hay que tener en cuenta que la frecuencia de estas causas varía con la edad y la región geográfica. En adolescentes y niños mayores las causas más frecuentes de FHA de origen conocido son las intoxicaciones (principalmente por paracetamol), la hepatitis autoinmune y la enfermedad de Wilson; mientras que en los lactantes lo son la enfermedad hepática fetal aloinmune (también denominada hemocromatosis neonatal) y las enfermedades metabólicas, seguida ambas por las de origen infeccioso¹³. En la tabla 1 se detallan los porcentajes atribuidos a distintas causas según diferentes estudios realizados en niños con FHA.

Según el registro del PALFSG realizado en 1999⁵ en niños mayores de 3 años la causa desconocida suponía el 47% del total de FHA en pediatría, seguida de la intoxicación por paracetamol (18%), las enfermedades autoinmunes (8%) y las metabolopatías (7%). Mientras según los datos del Hospital La Paz¹⁴ entre 1999-2014 la etiología desconocida correspondería solo al 14%, siendo en este caso más frecuente el origen metabólico (19%). Esta variación en los datos parece depender principalmente del acceso a mejores y más modernas pruebas diagnósticas según el hospital y el año de realización del estudio, pero también debido a la diferencia

de edad de los participantes en los distintos estudios, siendo de menor edad los del estudio de La Paz¹⁴.

El estudio longitudinal de PALFSG se dividió en 3 fases, en las dos primeras (1999-2010) el FHA indeterminado o de causa desconocida suponía el 48% del total⁵, mientras que en la fase 3 (2011-2014) disminuyó al 30,8%¹⁵, ya que al incluirse nuevas pruebas diagnósticas y estandarizarse dicho proceso han ido conociéndose cada vez más agentes causantes y siendo menor el número de FHA de causa indeterminada.

Cuando hablamos de la causa del FHA en lactantes las noxas desconocidas aún son más infrecuentes que en niños mayores, suponiendo solamente el 6% en el estudio de Bitar¹⁶, siendo en este estudio las etiologías más prevalentes por orden de frecuencia las metabólicas (36%), hipóxico-isquémicas (19%), infecciosas (17%) y hemocromatosis neonatal (9%). La causa más frecuente de FHA en neonatos como enfermedad independiente es la hemocromatosis neonatal⁶, aunque la incidencia de metabolopatías como un grupo heterogéneo de enfermedades en niños menores de 24 meses con FHA es muy alta, del 13-43% según los datos publicados por Alam¹⁷.

En los países en vías de desarrollo estos porcentajes cambian y las causas más frecuentes de FHA en niños varían, pasando a ser muchas más frecuentes las de origen infeccioso (principalmente por virus de la hepatitis A) y disminuyen las originadas por fármacos, como demuestra el estudio de Uribe en chilenos con FHA que requirieron trasplante, donde el 37% eran producidas por virus.

En la tabla 2 y 3 se desglosan las causas más y menos frecuentes de FHA clasificadas por grupos etiológicos. En la tabla 2 se detalla la etiología en los lactantes, y el porcentaje entre paréntesis se refiere al porcentaje que causa el FHA en niños menores de 90 días según el estudio PALFSG⁵. Mientras que en la tabla 3 se reseñan las causas en niños mayores de un año, con el porcentaje referido a niños mayores de 3 años del estudio PALFSG⁵. Las distintas etiologías se pasan a describir más detalladamente en los siguientes apartados.

Tabla 1. Causas de FHA según diferentes estudios (elaboración propia).

	Devictor ¹⁹	PALFSG ⁵	PALFSG ⁵	PALFSG ⁵	Bitar ¹⁶	Muñoz ¹⁴	Uribe ¹⁸
Población estudio	< 1 año Francia	< 3 meses EEUU*	3m-3años EEUU*	>3 años EEUU*	< 4 meses UK	Niños España	Niños Chile
Año del estudio	1986-2006	1999-2014	1999-2014	1999-2014	1993-2012	1999-2014	1995-2003
Indeterm	25	30	60	41	6	14	44
Virus	26	21	5	5	17	13	37
Metabol	21	18	11	7	36	25	
Paracet		0.5	4	21	0		0
Tóxico	19	3	1	5	0	4	7
Inmune	5	16	11	11	11	20	11
Isquemia		3	3	3	19	4	

EEUU*: Estados Unidos, Reino Unido y Canadá. UK: Reino Unido. Indeterm: Indeterminada. Metabol: Metabólica. Paracet: Paracetamol.

Tabla 2. Causas de FHA en lactantes (modificado de referencia 5).

Viral (20%)	Herpes simple tipos 1 y 2 (VHS) (15.5%) Echovirus, especialmente el serotipo 11 (3.3%) Citomegalovirus (CMV) congénito Virus Epstein-Barr (VEB) Otros (otros enterovirus, parvovirus B19, virus varicela-zoster [VVZ], adenovirus 40 y 41...)
Metabólica (17.1%)	Galactosemia (7.2%) Enfermedades mitocondriales (5%) Tiroisismo I Intolerancia hereditaria a la fructosa Déficit de lipasa ácida lisosomal Defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos Defecto de síntesis de ácidos biliares Enfermedades del ciclo de la urea (déficit de ornitina transcarbamilasa) Enfermedades lisosomales (enfermedad de Niemann Pick C)
Isquémica 3.3%	Isquemia secundaria a shock hipovolémico Asfixia perinatal Shock séptico Obstrucción de salida del flujo venoso Cardiopatía congénita
Tóxicos (3.8%)	Múltiples fármacos (pero muy raramente el paracetamol)
Inmunológica (16%)	Enfermedad hepática fetal aloinmune (15%) Linfocitosis hemofagocítica primaria o familiar
Otras	Hepatitis de células gigantes Coombs + Infiltración hepática (hepatoblastoma, hemangiomatosis masiva) Síndrome linfoproliferativo ligado a X Deficiencia de ADN mitocondrial Déficit de la secuencia ampliada del neuroblastoma Otras alteraciones genéticas de transcripción de ADN y ARN

Causas inmunomediadas

Hepatitis autoinmune: Se produce en relación con una disfunción en la regulación de los linfocitos T (especialmente Th2 y Th17) y los macrófagos⁴, lo que da lugar a que ante la presencia de ciertos péptidos hepáticos se desarrollen una serie de autoanticuerpos como los *anticuerpos antinucleares* (ANA), *antimúsculo liso* (SMA) o *antimicrosoma de hígado-riñón* (LKM) que produce una reacción inmunológica a nivel hepática que causa una necrosis hepatocitaria masiva. La positividad de los anticuerpos LKM se ha demostrado un factor de mal pronóstico⁴.

Hasta un 38% de los niños con FHA presenta autoanticuerpos hepáticos²⁰, pero ello no quiere decir que la hepatitis

Tabla 3. Causa de FHA en niños mayores de 1 año (modificado de referencia 5).

Viral (5.1%)	Virus de la Hepatitis A, B, D, E (1.9%) Herpes humano simple tipo 6 (VHS6) VVZ, CMV, VEB Virus influenzae y parainfluenzae Parvovirus B19 Adenovirus 40 y 41 SARS-Cov2 Otros virus (otros adenovirus, arbovirus, enterovirus...)
Metabólica (7.3%)	Enfermedad de Wilson (6.8%) Defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos Trastornos del ciclo de la urea Algunas enfermedades mitocondriales
Farmacológica (25.8%)	Paracetamol (20.7%) Antibióticos Anestésicos Antiinflamatorios Quimioterápicos
Isquémico-vascular (4.9%)	Shock distributivo (sepsis), hipovolémico o cardiogénico Trombosis de la arteria hepática Síndrome de Budd-Chiari Enfermedad veno-oclusiva Anemia de células falciformes Disfunción primaria del injerto
Tóxicos	Tetracloruro de carbono Organofosforados Amanita phalloides Hierbas medicinales (ginseng, té verde, cascara sagrada...) Solventes orgánicos Drogas (marihuana, cocaína, éxtasis)
Inmunológica (10.7%)	Hepatitis autoinmune (9%) Linfocitosis hemofagocítica secundaria
Otras	Infiltración tumoral (leucemia, linfoma, neuroblastoma metastásico...) Hipertermia maligna Tuberculosis Síndrome de Reye Infecciones bacterianas (leptospira, mycoplasma, coxiella, brucella, legionella...)

autoinmune cause tal cantidad de FHA, pues algunas otras patologías como la enfermedad de Wilson y algunas infecciones virales también pueden presentar ligeras elevaciones de autoanticuerpos sin realmente corresponder al diagnóstico de una hepatitis autoinmune. Además, también se ha descrito la presencia de autoanticuerpos en hepatitis de causa no filiada, lo cual podría estar en el contexto del propio daño hepatocelular o por el contra-

rio relacionarse con hepatitis inmunomediadas de origen todavía desconocido⁴. Todo esto explicaría porque no todos los niños con autoanticuerpos responden a tratamiento corticoideo, lo cual si sucede en pacientes previamente diagnosticados de una hepatitis autoinmune y que presenta una exacerbación con presentación clínica en forma de FHA²⁰.

Por el contrario, debido a la inmunodeficiencia secundaria al FHA, también es posible la existencia de hepatitis autoinmune seronegativa en las primeras fases de un FHA. Por ello, para acercarnos al diagnóstico de hepatitis autoinmune conviene relacionarlo con otras enfermedades autoinmunes familiares o personales, así como de la obtención de otros datos analíticos como el aumento de inmunoglobulinas⁴.

El tratamiento de la hepatitis autoinmune se realiza con corticoides a dosis altas durante dos semanas y disminuyendo posteriormente la dosis de forma progresiva; y una vez se solucione el FHA asociar inmunosupresores (azatioprina, micofenolato)¹⁴. En su presentación como FHA, y sobre todo en caso de aparición de EH, suelen ser poco efectivos los tratamientos médicos y prácticamente siempre se necesita la realización de un TH.

Hemocromatosis neonatal o enfermedad hepática gestacional autoinmune: Es causada por el paso transplacentario de antígenos fetales hepatocitarios específicos hacia el torrente sanguíneo materno, donde se generan anticuerpos que retornan al feto y al unirse y activar el complemento forma complejos de ataque de membrana que causan el daño hepático y causan un acumulo de hierro intra y extrahepático²¹.

Se manifiesta como niños nacidos prematuros hasta en el 70-90%, con bajo peso y oligoamnios, y que en los primeros días de vida presentan hipoglucemia refractaria, hipoalbuminemia, coagulopatía severa (INR >3), ascitis y elevación de ferritina (>1000 µg/l)¹, pero que paradójicamente tienen transaminasas normales o muy ligeramente elevadas. Son frecuentes los antecedentes familiares de muertes neonatales o abortos.

El tratamiento consiste en la exanguinotransfusión del doble de la volemia del neonato y la infusión intravenosa de IgG inespecífica; con este tratamiento aplicado de una manera precoz se alcanza una supervivencia del 75-80% sin necesidad de TH²², mientras que si el diagnóstico y tratamiento son tardíos puede llegar a tener una mortalidad mayor del 90%⁶. Puede recurrir en los siguientes embarazos hasta en un 80%⁴, pero la administración de gammaglobulina intravenosa a la madre en las semanas 14-18 de embarazo puede prevenir futuros abortos o muertes neonatales por esta enfermedad¹⁴.

Linfohistiocitosis hemofagocítica: Es un síndrome de causa incierta en cuya fisiopatología está implicada una alteración de la regulación inmunológica con modificación de la función de los macrófagos, células NK y linfocitos T, lo cual produce una cascada de citoquinas que da lugar a una situación proinflamatoria sistémica que se autoperpetúa.

Se caracteriza por un fallo multiorgánico agudo grave que necesitan al menos 5 de los siguientes criterios clínicos-analíticos para su diagnóstico²³:

- Fiebre

- Esplenomegalia
- Citopenia con afectación de al menos 2 series celulares: Hemoglobina menor de 9, plaquetas menores de 100000/µL o neutrófilos <1000/µL
- Hipertrigliceridemia mayor o igual de 265 mg/dl
- Hipofibrinogenemia menor o igual de 150 mg/dl
- Hemofagocitosis en aspirado de medula ósea, bazo o ganglios linfáticos
- Ausencia o marcada disminución de células NK
- Ferritina mayor o igual de 500 µg/L
- Receptor de IL2 (CD25 soluble) mayor o igual de 2400 U/mL

Clásicamente se han diferenciado dos formas de presentación^{4,6}:

- *Forma primaria:* Generalmente se da en lactantes y niños pequeños. Se debe a alteraciones genéticas (mutación PRF1, FHL2, FHL3, Sintaxina 11)⁴ y que en muchas ocasiones se asocia a otras inmunodeficiencias primarias (Chediak-Higashi, Griscelli, XLP...). Se han descrito incluso agrupaciones familiares.
- *Forma secundaria:* Es más habitual en adolescentes y adultos. Suele ser secundarios a infecciones (principalmente por el VEB), neoplasias o procesos autoinmunes como el síndrome de activación macrófaga de las enfermedades reumáticas.

El diagnóstico etiológico puede ser complicado y requiere de multitud de pruebas reumatológicas, virológicas, rastreo de neoplasias, estudios inmunológicos y genéticos y punción lumbar⁶. El tratamiento empírico inicial consiste en la administración de corticoides, inmunoglobulina humana inespecífica y diversos inmunosupresores y quimioterápicos (ciclosporina, rituximab, etopóxido...)⁴. Inicialmente está contraindicado el TH por la recidiva de la enfermedad²⁴, aunque si es posible el trasplante de medula ósea en el caso de demostrarse un origen genético.

FHA indeterminado inmunomediado: Se ha postulado que algunos FHA de causa desconocida pueden deberse a procesos de respuesta inflamatoria y alteración de la regulación del sistema inmune. En este sentido se ha visto que dentro de los pacientes con FHA indeterminado en los que se realizó biopsia hepática²⁵ había un grupo con una histología característica consistente en un infiltrado de células T CD103+/CD8+. Está pendiente de futuras investigaciones si este tipo de población podría beneficiarse de un tratamiento con corticoides o inmunosupresores. En estos casos, la presencia de anticuerpos anti-LKM empeora el pronóstico, siendo más susceptibles de necesitar un TH⁴.

Fármacos y otros tóxicos

Los fármacos pueden causar hasta el 15% de los FHA según los estudios de PALFS⁵ y del Hospital de Bicêtre¹⁹, siendo el paracetamol el que con mucho refiere la mayor frecuencia de fallos hepáticos. En la tabla 4 se detallan los

fármacos que con mayor frecuencia se han relacionado con la aparición de FHA, aunque realmente la lista de estos sería mucho más extensa.

Paracetamol: La ingesta accidental o con fines autolíticos en pacientes adolescentes de más de 100 mg/Kg se considera potencialmente tóxica⁴ y puede dar lugar a un FHA. El paracetamol es metabolizado por la coenzima p450 y da lugar a una sustancia tóxica, la NAPQ1, la cual se detoxifica gracias al glutatión hepático; cuando la concentración de NAPQ1 es muy alta se depleciona al hígado de glutatión rápidamente, lo cual resulta en una necrosis masiva hepatocitaria de predominio centrolobulillar^{1,6}.

La clínica pasa por varios estadios¹:

- **Estadio 1 (menos de 24 horas desde la ingesta):** Síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos o dolor abdominal; los análisis de laboratorio son normales.
- **Estadio 2 (entre 24-72h):** Persisten síntomas inespecíficos, pero ya aparecen leves alteraciones de la coagulación y elevación de transaminasas.
- **Estadio 3 (entre 72-96h):** Importante elevación de transaminasas, incluso por encima de 10000 UI/L²⁶, con bilirrubina solo muy ligeramente elevada, fallo renal, encefalopatía hepática, fallo multiorgánico, acidosis metabólica con aumento de anión GAP, coagulopatía severa y fallo renal por toxicidad directa, lo que supone que hasta en el 75% de los casos de intoxicación precisarán de hemodialisis²⁷. Llegados a este punto el efecto del antídoto es mucho menor, pues el daño hepático ya está hecho, y la tasa de mortalidad es alta.
- **Estadio 4 (tras 96h de la ingesta):** En caso de no producirse la muerte de la persona en el estadio anterior se inicia una lenta recuperación clínica y analítica.

Ante la sospecha de una ingesta tóxica de este fármaco se deben extraer niveles en suero de paracetamol y compararlos con el normograma de Rumack-Mathews²⁸ (ANEXO 1) para valorar la indicación de tratamiento con *N-acetilcisteína* (NAC), La extracción de niveles antes de las 4 horas tras la ingesta del fármaco tiene poco valor predictivo y por ello siempre debe realizarse después de este tiempo.

El tratamiento consiste en disminuir la absorción del fármaco mediante el lavado gástrico si el paracetamol ha sido ingerido hace menos de 4 horas y la administración de carbón activado. La NAC provee al hígado de cisteína y es capaz de reponer las reservas de glutatión y disminuir la toxicidad del paracetamol^{1,6}, y por ello se le considera su antídoto. La NAC debe administrarse mediante una dosis de carga y luego una perfusión continua durante 40-72 horas hasta conseguir una mejoría de la función hepática y resolución de la EH y la coagulopatía²⁷. Incluso si la sospecha de intoxicación es muy alta puede empezarse el tratamiento con NAC vía oral incluso antes de obtener niveles sanguíneos²⁷.

El pronóstico es excelente en el caso de tratamiento precoz, con recuperación espontánea sin necesidad de TH en más del 90% de los niños⁴, es de vital importancia la actuación rápida pues el pronóstico es mejor cuanto menor sea el intervalo entre la ingesta del paracetamol y la administración de

la NAC, preferiblemente antes de las 8-10 horas²⁹, aunque puede ser útil incluso hasta las 48-72 horas. Sin embargo, el pronóstico es peor cuando no se trata de una ingesta tóxica aislada sino de unas ingestas múltiples fraccionada en el tiempo, en estos casos es más frecuente el fallo multiorgánico y el efecto de la N-acetil-cisteína es menor, con lo cual el pronóstico se ensombrece sustancialmente²⁵.

Otros fármacos: Supone la causa de FHA en el 3% de los niños mayores de 10 años del estudio del PALFSG⁵. En época pasada el más frecuentemente involucrado fue el halotano (un anestésico que se encuentra en desuso actualmente) y actualmente lo son los anticomiciales y los antibióticos.

De los antiepilépticos el más conocido es el ácido valproico, el cual puede producir FHA sobre todo en niños con enfermedades mitocondriales no diagnosticadas previamente¹, como el síndrome de Alpers debido a la mutación del gen POLG que causa un síndrome neurodegenerativo por depleción de ADN mitocondrial⁴.

Otros fármacos que raramente produce FHA, pero que por su frecuencia de uso debe tenerse en cuenta, son la amoxicilina con ácido clavulánico y los macrólidos, en estos casos la clínica puede aparecer desde unos días a varias semanas después de su administración y se presenta como un cuadro clínico llamado por sus singlas en ingles DRESS (*Drug Rash, Eosinophilia, Systemic Symptoms*) y que se caracteriza por fiebre, exantema cutáneo inespecífico, eosinofilia y síntomas sistémicos de FHA con colestasis marcada⁶. Este mismo cuadro es similar a otros fármacos como la minociclina, isoniazida, carbamacepina y lamotrigina.

La mayoría de los efectos secundarios a estos y otros fármacos son inmunomediados, y por tanto independientes de la dosis⁶. Se pueden consultar los fármacos capaces de producir hepatotoxicidad en la página web: <https://liver-tox.nlm.nih.gov>.

Intoxicación por amanita: Tras la ingesta de esta variedad de setas la clínica se establece en 4 fases evolutivas³⁰:

- **Latencia (hasta las 6 o 24 horas post-ingesta):** El niño se encuentra asintomático o con leve molestia abdominal, presenta poca o ninguna afectación analítica.
- **Fase intestinal (entre 12-36 horas):** Aparece diarrea coleriforme con deshidratación severa, hipovolemia e insuficiencia renal aguda prerrenal asociado a importante alteración analítica asociada a la deshidratación y puede haber leve elevación de transaminasas pero todavía sin FHA evidente.
- **Fase de mejoría aparente (36-48 horas):** Parece que el paciente mejora ligeramente de la diarrea y del fallo renal si se ha establecido una adecuada rehidratación intravenosa.
- **Afectación sistémica (pasadas 48 horas):** Se produce un empeoramiento brusco con FHA, insuficiencia renal aguda, fallo multiorgánico y EH. Sin tratamiento es mortal.

Para su diagnóstico se pueden medir la presencia de amatoxinas en orina, aunque no es una determinación que se

Tabla 4. Fármacos y tóxicos causantes de FHA (elaboración propia).

Antibióticos	Nitrofurantoina	Tetraciclinas
	Ciprofloxacino	Isoniacida
	Rifampicina	Macrólidos
	Amoxicilina-Clavulánico	Sulfonidas
	Ketoconazol	Itraconazol
	Minociclina	Cefalosporinas
Antiepilépticos	Ácido valproico	Fenitoína
	Carbamacepina	Fenobarbital
	Lamotrigina	
Analgésicos	Paracetamol	Ibuprofeno
	Halotano	Fluorano
	Ácido acetil salicílico	Diclofenaco
Otros fármacos	Sales de oro	Propiltiouracilo
	Quimioterápicos	Metrotexate
	Antidepresivos (IMAO)	Alfa-metildopa
	Amiodarona	Antirretrovirales
	Corticoides	Estatinas
Productos naturales	Amanita phalloides	Poleo
	Kava	Cáscara sagrada
	Hierba de San Juan	Valeriana
	Ginseng	Té verde
Drogas ilegales	Marihuana	Cocaína
	Éxtasis	Anfetaminas

realice de rutina en la mayoría de laboratorios, por lo que el diagnóstico debe ser sospechado ante una adecuada anamnesis con el dato de la ingesta reciente de setas. En caso de medirse la concentración de amatoxinas consideraremos una intoxicación grave valores por encima de 15 ng/ml a las 24h de la ingesta, y una ingesta potencialmente mortal por encima de 50 ng/ml³⁰.

Para el tratamiento se debe evitar la absorción de toxinas mediante la realización de lavado gástrico y administración de carbón activado, se puede inducir la eliminación urinaria de toxinas forzando una diuresis neutra con rehidratación y furosemida, y se administrarán de quelantes como la sili-bina o la penicilamina D, aunque no hay ensayos que demuestren su eficacia²⁷. En los casos más severos puede ser necesario el uso de MARS y TH³⁰. Con un adecuado y precoz tratamiento médico se resuelven el 90% de las intoxicaciones sin necesidad de recurrir al TH.

Existen variedad de plantas medicinales, infusiones, tratamientos de medicina alternativa o complejos nutricionales que pueden causar FHA, de ahí la importancia de una buena anamnesis para su sospecha, aunque el diagnóstico inicial siempre será de presunción hasta descartar otras etiologías. La intoxicación por estos productos "naturales" suelen debutar como un cuadro gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor abdominal) y fatiga que solo en casos aislados evoluciona hacia FHA⁴.

También las drogas de abuso como la marihuana, cocaína, anfetaminas o el éxtasis pueden provocar FHA, siendo carac-

terístico que el éxtasis da una hipertransaminasemia muy elevada similar a la producida por el paracetamol.

Infecciones virales

Los cuadros son muy variables tanto en su evolución como en la necesidad de trasplante según la edad de la persona afectada y los virus endémicos que haya en las áreas geográficas donde se realicen los estudios. Por eso mismo su incidencia es mucho mayor en países en vías de desarrollo (46-94% de las causas de FHA en Asia)³¹ que en Estados Unidos y Europa (8-9% en el estudio del PALFSG)^{4,15}. Generalmente las hepatitis por infecciones virales se caracterizan por una elevación muy importante de las transaminasas.

Hepatitis A (VHA): Aunque solo en menos del 1% evoluciona hacia un FHA³², sigue siendo la causa infecciosa que con más frecuencia produce cuadros de FHA⁵. Muy prevalente en África, Asia y centro y sur de América, en donde puede suponer hasta más del 50% del total de FHA²². Ello es debido a las bajas condiciones socio-sanitarias, en especial de la disponibilidad de acceso al agua potabilizada y el procesamiento higiénico de los alimentos, y de una inadecuada vacunación frente a este virus.

Clínicamente se caracteriza por un cuadro de gastroenteritis aguda que al mejorar comienza con ictericia y evoluciona rápidamente hacia FHA.

Hepatitis B (VHB): Generalmente en la fase aguda la enfermedad es asintomática o paucisintomática, pero en países endémicos del sudeste asiático o Sudamérica hasta el 30% del total de los FHA pediátricos puede estar relacionado con una primoinfección por VHB³³. En la hepatitis aguda por VHB menos del 4% acaban evolucionando hacia un FHA²⁶. El FHA puede producirse tanto durante la primoinfección en niños sanos como durante una reactivación en niños con inmunodeficiencias o que reciben tratamiento inmunosupresor³⁴.

Se pueden usar antivirales (lamivudina, entecavir, tenofovir)^{4,27} para su tratamiento, pero generalmente requieren TH cuando debuta como un FHA, pues la mortalidad asciende al 47-74% si no se realiza dicho trasplante³⁵.

Hepatitis C (VHC): No se han registrado casos de FHA pediátrico en relación a la infección por virus de la hepatitis C^{6,21}.

Hepatitis E (VHE): En adultos hasta un 3% evoluciona hacia FHA⁶, siendo este porcentaje mayor en mujeres al final del embarazo. Es frecuente en países en vías de desarrollo por ser endémico (India y África), mientras que en Europa y Norteamérica suelen deberse a casos importados por viajes internacionales.

Herpes simple: Es la causa infecciosa más frecuente de FHA en neonatos⁴. Puede manifestarse como FHA únicamente o como un cuadro diseminado con neumonitis, meningoencefalitis y asociación de lesiones cutáneas, oculares u orales; lo cual ayuda a un diagnóstico más precoz.

Presenta una alta tasa de mortalidad (cercana al 85%), y por ello ante la menor sospecha se debe iniciar rápida-

mente el tratamiento antiviral con aciclovir intravenoso a dosis altas, aunque es frecuente la necesidad de TH^{6,22}, para la supresión del tratamiento con aciclovir es preciso la previa negativización de la PCR²².

Enterovirus: Son la 2ª causa más frecuente de FHA en neonatos⁴, siendo el más frecuentemente implicado el echovirus serotipo 11. La afectación hepática severa en niños mayores inmunocompetentes es excepcional.

VEB y CMV: En niños mayores es frecuente la afectación hepática leve-moderada durante el proceso agudo de síndrome mononucleósido, pero no así la aparición como FHA; sin embargo en neonatos puede debutar como un cuadro de FHA asociado a colestasis, en esos casos puede ser útil el tratamiento antiviral con ganciclovir⁴.

Adenovirus: Los serotipos 40 y 41 son frecuentes causantes de cuadros de gastroenteritis aguda en niños, y desde hace tiempo se conoce su relación ocasional con cuadros de FHA en niños inmunodeprimidos³⁶. Sin embargo, desde el brote de FHA detectado en Reino Unido en 2022 esta perspectiva ha cambiado, pues a la espera de concluir los estudios puestos en marcha parece ser que el adenovirus podría ser una importante causa de FHA incluso en niños inmunocompetentes. En agosto de 2022 se habían declarado 507 casos de hepatitis aguda grave en Europa (de ellos 273 casos en el Reino Unido) y 487 casos en América¹². De los casos analizados en Reino Unido el 65.9% resultaron positivos para adenovirus, especialmente del serotipo F41, y además se ha comprobado una fuerte asociación con positividad para el virus Adeno-asociado tipo 2 (AAV2)¹², aunque todavía no se conoce la implicación que pueda tener en el desarrollo del FHA ni por qué mecanismos.

Metabolopatías

Debe considerarse especialmente la causa metabólica en los neonatos o lactantes con fallo de medro o retraso del neurodesarrollo (presente hasta en 2/3 de los casos) y síntomas como vómitos y letargia, más aún cuando esta clínica empeora con la ingesta o los procesos febriles. A nivel analítico la sospecha se verá fundamentada por la asociación de hipoglucemia resistente, acidosis láctica y/o hiperamoniemia. Entre los antecedentes familiares de las enfermedades metabólicas destaca la presencia de consanguinidad entre los padres, abortos recurrentes, fallecimiento de hermanos o enfermedades en hijos previos. Ante un caso de sospecha de enfermedad metabólica con el fallecimiento del lactante sin un diagnóstico de certeza, sería conveniente intentar realizar un estudio post-mortem para permitir un adecuado diagnóstico para un futuro asesoramiento genético familiar.

Enfermedad de Wilson: Es la causa metabólica más frecuente de FHA en niños mayores de 3 años. La enfermedad de Wilson es una enfermedad autosómica recesiva por mutación del gen ATP7B⁴ que lleva a una alteración de la excreción biliar del cobre, el cual se almacena en el hígado y produce citólisis, posteriormente el cobre pasa al torrente sanguíneo donde da lugar a hemólisis y acumulación y daño en otros órganos (sistema nervioso central, túbulo renales...).

Puede presentarse en niños a partir de 1 año, pero es más típico en mayores de 5 años. Se caracteriza por una anemia

hemolítica con Coombs negativo, hiperbilirrubinemia con fosfatasa alcalina normal o baja, coagulopatía, acidosis tubular renal con aminoaciduria y glucosuria, transaminasas no muy elevadas, la ceruloplasmina está baja y el cobre sérico elevado (>200mcg/dl). A nivel oftálmico es patognomónico la presencia de anillos de Kayser-Fleischer, los cuales se evidencian hasta en el 50% de los pacientes afectados⁴.

Se puede iniciar tratamiento con hemodiafiltración y quelantes del cobre como la D-penicilamina⁴, la cual se debe administrar en dosis crecientes durante la primera semana por el riesgo de reacciones adversas como rash, citopenias, fiebre o linfadenopatías¹⁴. La respuesta a estos tratamientos suele ser baja e incluso algunos autores la desaconsejan por el riesgo de hipersensibilidad, así que normalmente se requiere la realización de un TH. En el caso de aparición de EH la mortalidad es prácticamente del 100% si no recibe un TH de forma urgente.

Galactosemia: Es la enfermedad metabólica que con mayor frecuencia causa FHA en los lactantes. Enfermedad autosómica recesiva debida a la falta de actividad de la enzima GALT (*galactosa-1-fosfato uridiltransferasa*).

La clínica aparece en los primeros días de vida tras iniciarse la alimentación con leche materna o artificial, mejorando cuando se deja a dieta absoluta y con fluidoterapia IV, y recurre tras reintroducir la alimentación oral. Aparece clínicamente como rechazo del alimento, vómitos e hipoglucemia, además es típica la aparición de cataratas y la sepsis por bacterias gram negativas, las transaminasas son normales o muy levemente elevadas pero con bilirrubina muy alta. El tratamiento es dietético con exclusión total de la lactosa de la dieta.

Tirosinemia tipo1: Se debe a un trastorno autosómico recesivo con deficiencia de la enzima fumaril-acetoacetato hidrolasa. Se caracteriza por FHA en las primeras semanas de vida, con coagulopatía severa y transaminasas normales o muy levemente elevadas, también es frecuente la asociación con sepsis por gram negativos, tubulopatía de Fanconi (hipofosforemia) y nefromegalia. El diagnóstico inicial se realiza mediante cribado neonatal de metabolopatías o por el test de succinilacetona en orina⁴. El tratamiento debe realizarse con nitisinona y modificación dietética con dieta libre de tirosina y fenilalanina; el resultado del tratamiento es bueno, con más de un 90% de buen control de la enfermedad.

Intolerancia hereditaria a la fructosa. Enfermedad también autosómica recesiva debida al déficit de aldolasa B. Se inicia al final de la época de lactante, cuando se introduce la alimentación complementaria⁴. Se caracteriza porque tras la ingesta aparece hipoglucemia, acidosis láctica, rechazo de los alimentos, vómitos y alteraciones hidroelectrolíticas, pudiendo evolucionar hacia fallo renal y FHA. El tratamiento nuevamente es dietético y con buen resultado (90% de control de la enfermedad) con dieta libre de fructosa.

Defectos del ciclo de la urea: El déficit de ornitina transcarbamilasa (OTCD) es el que con mayor frecuencia se presenta como un FHA, hasta en un tercio de los casos pueden tener alteración hepática⁴ y en un 6% el FHA es su forma

de presentación inicial²⁷. El OTCD es una enfermedad de herencia ligada al cromosoma X. En varones se presenta en la época neonatal como un coma hepático grave con hiperamoniemia severa ($>1000 \mu\text{mol/l}$)¹, escasa coagulopatía y sin ictericia⁶; mientras que en niñas lo hace de forma más tardía como un FHA recurrente precipitado por procesos intercurrentes (generalmente episodios febriles) y que se caracteriza por letargia, hiperamoniemia severa, con coagulopatía moderada y función hepática normal sin casi ictericia. El diagnóstico de despistaje se realizará mediante la determinación de aminoácidos libres en plasma y orina, confirmándose posteriormente con el análisis genético de la enfermedad sospechada⁴. El tratamiento es el de la hiperamoniemia y una dieta baja en proteínas, pudiendo ser candidatos para TH pues esta enzima se encuentra casi exclusivamente en el hígado y su restitución puede ser la solución a la enfermedad⁴.

Otros déficits del ciclo de la urea, más raros aún, pero que también pueden debutar como un FHA son la citrulinemia tipo 1, la hiperargininemia o el síndrome HHH (*hiperamoniemia, hiperornitinemia e hiperhomocitrulinuria*), el cual también puede presentarse como FHA recurrente⁶.

Defectos en la beta-oxidación de ácidos grasos: Al menos se han descrito 4 mutaciones (LCHAD, ACAD9, MCAD, CACT) que puede dar lugar a fallo hepático y suelen debutar en la época neonatal con acidosis metabólica, hipoglucemia hipocetósica, deshidratación y miocardiopatía¹. Posteriormente en estos pacientes aparecen recaídas asociadas a estrés metabólico (infecciones) o ayunos prolongados que se manifiestan como FHA recurrente con hipoglucemia hipocetósica. Es frecuente la asociación con síntomas neurológicos, musculares o cardíacos. El diagnóstico de sospecha se realizará mediante la determinación de acilcarnitinas y ácidos grasos libres en plasma y ácidos orgánicos en orina, confirmándose posteriormente con el análisis genético de la enfermedad sospechada⁴. El tratamiento inicial se realizará con perfusión de suero glucosado y administración intravenosa de L-carnitina, posteriormente se establecerán dietas y tratamientos específicos dependiendo del déficit enzimático responsable.

Desordenes de la síntesis de ácidos biliares: El defecto en la síntesis de ácidos biliares primarios supone que se creen otros metabolitos hepatotóxicos que pueden dar lugar a FHA en algunos déficits enzimáticos. Se caracteriza clínicamente por colestasis neonatal con *gamma-glutaril transferasa* (GGT) baja y déficit en sangre de ácidos biliares. El pronóstico es excelente con el tratamiento mediante quelantes de ácidos biliares como el ácido ursodeoxicólico⁴.

Enfermedades mitocondriales: Suceden durante la época de lactante y hasta en el 20% de los casos puede debutar como un FHA. Generalmente asocian fallo multiorgánico, por lo que el TH suele estar contraindicado. Clásicamente se ha establecido que la presencia de importante acidosis láctica con una ratio lactato/piruvato >25 podía servirnos de guía para el diagnóstico de una enfermedad mitocondrial, aunque conforme han demostrado los últimos estudios del PAL-FSG³⁸ estos datos no son específico de estas enfermedades.

Enfermedades lisosomales: La más característica es la enfermedad de Niemann-Pick tipo C que evoluciona en la media infancia hacia un daño neurológico progresivo, pero que en

ocasiones puede debutar en la primera infancia como un FHA¹. Solamente tiene tratamiento paliativo.

Defectos genéticos

Cada vez más se descubren más defectos genéticos que pueden causar FHA. El problema para su diagnóstico es que clínicamente muchas veces simulan enfermedades mitocondriales u otras enfermedades metabólicas, además no presentan alteraciones analíticas específicas y el estudio genético no está disponible en muchos laboratorios. No suelen tener tratamientos específicos sino solamente sintomáticos y preventivos, como la administración precoz de antitérmicos en FHA desencadenados por fiebre

Un ejemplo de estas enfermedades son las diversas mutaciones (déficit de LARS1, MARS1 e IARS1) que causan un déficit de la enzima aminoacil-RNAt citosólica sintetasa. Dan lugar a fallo de medro, retraso psicomotor, hipotonía, alteración renal, anemia microcítica, hipoalbuminemia e insuficiencia hepática progresiva en muchos casos, pero también FHA recurrente en otros^{1,6}.

En 2015 se describió el déficit se la *secuencia ampliada del neuroblastoma* o NBAS⁴⁰, que produce una alteración en el transporte de información entre el aparato de Golgi y el retículo endoplásmico. Las diferencias genotípicas en esta secuencia genética tienen diversos fenotipos, y al menos 3 de ellos se han relacionado con fallo hepático agudo desencadenado por procesos febriles. Generalmente se presenta en niños de 2-3 años que además asocian otras alteraciones (esqueléticas, oftálmicas, retraso neurológico, cardíacas o dismorfia facial)^{1,6}. La asociación con fiebre hace que pueda aparecer en forma de FHA recurrente, simulando así otras alteraciones metabólicas.

Otras alteraciones genéticas que afectan al transporte de información a través del aparato de Golgi (SCYL1, RINT1) son un grupo de desórdenes descritos recientemente y que también pueden simular enfermedades metabólicas por su afectación en el crecimiento, desarrollo neurológico, alteraciones óseas y alteración hepática desencadenados por estrés metabólico, principalmente la fiebre^{1,6}.

El síndrome de depleción de ADN mitocondrial aparece en neonatos y lactantes como un cuadro de hipoglucemia, nistagmo e hipotonía y pueden desarrollar FHA al menos con la mutación de 4 de estos genes (DGUOK, POLG, MPV17 y Twinkle). Aunque no presenta marcadores analíticos específicos, en ocasiones puede presentar elevación de ferritina y tirosina, por lo que es preciso realizar un buen diagnóstico diferencial con la hemocromatosis neonatal y la tirosinemia respectivamente⁴¹.

Otras causas

Origen isquémico-vascular: En neonatos se debe generalmente a shock séptico o cardiopatías congénitas que condicionan un bajo gasto cardíaco y la hipoperfusión hepática severa, pero que mejoran rápidamente con la resolución el a hipotensión²⁷.

En niños mayores la causa más frecuente de origen isquémico es el síndrome de Budd-Chiari por la obstrucción del

flujo venoso hepático. Puede ser secundario a coagulopatías o tumores más frecuentemente. Se manifiesta con una llamativa hepatomegalia, ascitis, elevación muy importante de transaminasas y descenso muy marcado de la albúmina, el diagnóstico definitivo se obtiene mediante técnicas de imagen como eco-doppler o angio-TAC²⁷.

Tumores: Los que más frecuentemente pueden desencadenar un FHA son los linfomas y leucemias, pero también puede deberse a otros como hepatoblastoma, neuroblastoma, metástasis hepáticas (principalmente del adenocarcinoma) o por hemangiomas masiva hepática

Síndrome de Reye: Es una enfermedad rara que se define como una encefalopatía aguda rápidamente progresiva con disfunción hepática anictérica y afectación sistémica.

Se desconoce la etiología y fisiopatología exacta del síndrome, aunque la hipótesis patogénica que prevalece en los últimos años considera el síndrome como el resultado de una respuesta inusual a la infección viral precedente, que está determinada por factores genéticos del huésped (posiblemente alteraciones en la beta-oxidación de ácidos grasos u otras enfermedades metabólicas no diagnosticadas) y modificados por algunos agentes exógenos desencadenantes como el ácido acetilsalicílico³⁹. De hecho la administración durante esos procesos de ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo hasta 20-35 veces.

Tras unos ligeros pródromos compatibles con la existencia de una infección viral (principalmente por virus influenza y varicela-zoster) que suelen mejorar aparece bruscamente un cuadro de vómitos incoercibles con afectación del estado general y manifestaciones neurológicas súbitas sin focalidad³⁹.

A nivel analítico hay aumento de transaminasas con bilirrubina normal e importante hiperamonemia. El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia hepática, que muestra alteraciones grasas, microvesiculares y panlobular, junto a características alteraciones mitocondriales³⁹.

El tratamiento consiste en el tratamiento de base de la hepatopatía y la EH. En los casos fatales, el tiempo medio desde la hospitalización hasta la muerte es de 4 días³⁹.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Puesto que las causas de FHA son múltiples y de muy variada índole (infecciosa, tóxica, metabólica), los mecanismos fisiopatológicos que conducen a esta disfunción hepática severa también deben serlos. Siendo la patogenia del FHA aún desconocida en muchos aspectos. Lo que sí parece claro es que en su aparición deben influir una serie de factores comunes a todas estas diversas etiologías²²:

- Exposición a un agente hepatotóxico y severidad del daño hepático inicial.
- Susceptibilidad de la persona a dicho agente: Influenciada por la edad, estado inmunológico y polimorfismo bioquímico y genético. Ello explicaría porqué ante un mismo agente causal (por ejemplo, el VHB) en unas personas produciría un FHA, mientras en otras causaría una hepatitis crónica o una resolución espontánea tras un cuadro asintomático.

- Capacidad regenerativa del hígado.

En algunos casos como la intolerancia hereditaria a la fructosa o en los desórdenes del metabolismo de los ácidos grasos la necrosis hepática es escasa (y por tanto la elevación de las transaminasas no es mucha) y el fallo hepático se produce no tanto por una necrosis hepatocitaria masiva sino por un daño funcional que impide el normal funcionamiento de los hepatocitos⁴².

El fallo de la síntesis proteica tiene diversas consecuencias:

- Una disminución de la capacidad sintetizadora de albúmina que produce una hipoalbuminemia y secundariamente edemas y ascitis.
- Disminuye la formación de factores de coagulación I, II, V, VII, X y fibrinógeno, que junto con la disminución de la regeneración plaquetaria podría dar problemas de coagulación manifestados clínicamente como sangrados.
- Pero también disminuye la síntesis de factores anticoagulantes como las proteínas C y S y la antitrombina. Esta disminución de la síntesis de factores tanto procoagulantes como anticoagulantes hace que generalmente se guarde cierto equilibrio que impide la aparición de sintomatología de sangrado o trombosis.
- También está disminuida la síntesis y función del complemento y se altera la funcionalidad de los neutrófilos y de las células de Kuppfer, lo que sumado a la leucopenia muchas veces existente, genera una situación de inmunodepresión predisponente para sufrir infecciones con mayor frecuencia y gravedad.

La alteración de la función metabólica del hígado supone una alteración en la biotransformación de los distintos metabolitos de las cadenas de los hidratos de carbono y los lípidos: la disminución de la función de glucogenolisis y neoglucogénesis sumada al aumento del consumo periférico de glucosa por estrés y la hiperinsulinemia lleva a la aparición de hipoglucemia⁴³; también aparece hipolipidemia y alteraciones hidroelectrolíticas como hipopotase-mia, hiponatremia o hipocalcemia.

El fallo de la función excretora del hígado da lugar a la acumulación de bilirrubina por la falta de síntesis y excreción de bilis, lo cual se manifiesta con ictericia, siendo en muchos casos muy marcada.

La disfunción cardiovascular se inicia con una depresión de la función miocárdica y un inotropismo negativo, el cual se intenta compensar mediante un estado hiperdinámico conseguido con el aumento del gasto cardíaco; posteriormente aparece una hipovolemia (secundaria a hemorragia, deshidratación y tercer espacio) con hipotensión y vasodilatación que puede progresar hasta un shock distributivo⁴⁴.

El fallo respiratorio puede deberse a diversas alteraciones como la sepsis, edema pulmonar por sobrecarga de volumen, neumotórax espontáneo o iatrogénico, hemorragia pulmonar, o síndrome de distrés respiratorio, el cual tiene una alta incidencia en los casos de FHA⁴⁴.

El fallo renal puede presentarse por diversos motivos⁴:

- Lesión por toxicidad directa (paracetamol, amanita)
- Sobreinfección
- Insuficiencia renal aguda prerrenal o necrosis tubular aguda por hipovolemia, shock o sepsis,
- Síndrome hepato-renal: Se debe a una reducción del flujo sanguíneo renal secundaria a una contracción severa del volumen sanguíneo y la secreción de sustancias vasoconstrictoras a nivel renal (como aldosterona y hormona anti-diurética²⁷), lo que conlleva un aumento de las resistencias vasculares y la disminución del filtrado glomerular²². El desarrollo de un síndrome hepato-renal se considera un factor de mal pronóstico con alta tasa de mortalidad, necesidad de TH y que tras este puede dar lugar a una insuficiencia renal crónica hasta en un 5%²⁷.
- Insuficiencia renal funcional.

La disminución de la inmunidad se debe a diversos factores: leucopenia y neutropenia con mala función de los polimorfonucleares, alteración de la inmunidad celular y humoral, déficit de activación del complemento, alteración de la adherencia y fagocitosis de macrófagos, disminución de la opsonización y quimiotaxis.

Diversas hipótesis se han propuesto a lo largo de los años para explicar todas las alteraciones anteriormente descritas. Una de las primeras fue la **hipótesis de la masa crítica**⁴⁵, la cual hace referencia a que cuando el hígado sufre una lesión severa y se ve dañado un cierto porcentaje de hepatocitos, la lesión produce tal alteración de la síntesis, metabolismo y detoxificación que el acúmulo de sustancias tóxicas y la deficiente producción de nutrientes hace que el daño se perpetúe y aumente, incurriendo así en un círculo vicioso que puede terminar con un fallo multiorgánico y el fallecimiento de la persona. Actualmente se desconoce cuál es la masa hepatocitaria mínima para mantener las funciones vitales estables²².

Según la **hipótesis de las endotoxinas-citoquinas**⁴⁵ el fallo hepático se autoperpetúa en base a dos mecanismos:

- Sustancias tóxicas producidas en el organismo y que no pueden ser eliminadas por el hígado. Estas toxinas pueden llegar desde cualquier parte del cuerpo a través del torrente sanguíneo pero principalmente lo hacen desde el aparato digestivo.
- Formación local y sistémica de citoquinas proinflamatorias y alteración en el aclaramiento hepático de estas.

Muchas son las endotoxinas que se han descrito que pueden llegar a dañar al hígado: mercaptanos, fenoles, índoles, melatonina, ácido gamma-amino-butírico (GABA), aminoácidos aromáticos, ácidos grasos de cadena corta... pero el que mayor implicación tiene y se ha comprobado que puede estar incrementado hasta en más del 80% de los pacientes con FHA es el amonio. En el metabolismo del amonio existen dos enzimas principales, la glutaminasa, que lo sintetiza, y la glutamina-sintetasa, que es capaz de eliminarlo incorporándolo a la urea a través del ciclo de la urea. Diversas coenzimas del ciclo de la urea como la L-ornitina, L-aspartato y el cinc parecen estar disminuidos en el FHA, lo que conduce a una menor detoxificación del amonio.

Las células mononucleares hepáticas o células de Kupffer en respuesta a la noxa que haya desencadenado el FHA secretan diversas citoquinas a nivel hepático, además de las que llegan al hígado por el torrente sanguíneo desde otras localizaciones, a esta hiperproducción se suma que debido al fallo de la función detoxificadora del hígado estas citoquinas permanezcan en el hígado y siguen dañándolo de forma persistente⁴⁵. Por ejemplo, las endotoxinas provenientes del tracto digestivo, habiendo sido especialmente estudiadas los lipopolisacáridos de las paredes bacterianas de las bacterias gram negativas, estimulan la producción por parte de las células nucleares de diversas sustancias proinflamatorias como la *interleucina 1* (IL-1)⁴⁶, esta citoquina proinflamatoria está en relación con la necrosis hepática así como con el daño pulmonar existente en el distrés respiratorio⁴⁷. Así mismo otras citoquinas secretadas por las células de Kupffer como la *interleucina 6* (IL-6) o el *factor de necrosis tumoral* (TNF) también se encuentran muy elevadas^{22,45}, todas ellas son citoquinas proinflamatorias que se han relacionado con un peor pronóstico en el FHA.

Existe otra **hipótesis** denominada de las **sustancias vasoactivas** que sumada a las anteriores nos ayuda a comprender mejor la fisiopatología del FHA. En el FHA existe una circulación hiperdinámica con marcada vasodilatación sistémica, pero principalmente esplácnica, y una baja diferencia de la presión de oxígeno en arterias y venas. Ello se debe a un desbalance con el aumento en la síntesis y/o disminución de la degradación de sustancias vasoactivas contra un descenso de la síntesis y liberación de sustancias vasoconstrictoras⁴⁵.

Por otro lado, durante la necrosis de los hepatocitos se liberan filamentos de actina al torrente sanguíneo, los cuales son polimerizados y produce una microangiopatía obstructiva no solamente en el hígado sino también en otros órganos, siendo participes del síndrome hepatorenal y hepatopulmonar y produciendo así mayor hipoxia hepática y mayor acidosis láctica^{22,42}.

Se ha encontrado el aumento de las concentraciones de diversas sustancias vasodilatadoras (glucagón, prostaciclina, sustancia P, factor atrial natriurético, calcitonina) pero principalmente del óxido nítrico⁴⁵. La presencia de endotoxinas y citoquinas proinflamatorias estimulan la acción del óxido nítrico sintetasa de las células endoteliales, este péptido provoca una intensa vasodilatación esplácnica y pulmonar que favorece la aparición de la circulación hiperdinámica y del síndrome hepatopulmonar⁴⁸.

Por otro lado, la *endotelina 1* (ET-1) es un péptido vasoconstrictor que actúa sobre las células endoteliales y las células estrelladas perisinusoidales mediante un marcado efecto vasoconstrictor sobre la microcirculación hepática y los vasos colaterales, el aumento de la ET-1 provoca un aumento de las resistencias vasculares y el empeoramiento de la hipertensión portal⁴⁹. Pero no solamente actúa a nivel del hígado, a nivel pulmonar la ET-1 parece que estimula la producción de óxido nítrico y causa vasodilatación pulmonar con la consiguiente alteración de la difusión-perfusión que se encuentra relacionada con el síndrome hepatopulmonar⁴⁵, mientras que en el riñón favorecería la aparición del síndrome hepatorenal al producir contracción mesangial y disminución del filtrado glomerular. Otras sustancias

vasoconstrictoras implicadas en el síndrome hepatorenal serían la vasopresina y las sustancias del sistema renina-angiotensina-aldosterona; este síndrome se produce por una vasoconstricción a nivel renal con la consiguiente disminución del filtrado glomerular con oliguria, baja excreción de sodio y aumento del índice de creatinina y de la osmolaridad urinaria⁵⁰.

En las células no parenquimatosas del hígado se produce el factor dispersor o factor de crecimiento de los hepatocitos, un potente mitógeno de hepatocitos y células alveolares, el cual está muy elevado después de un daño hepático⁵¹; también otros factores de crecimiento como el factor transformante alfa o el factor de crecimiento epidérmico están implicados en el proceso de regeneración hepática. El aumento de producción de estos factores regenerativos, o por el contrario el aumento de producción de factores que inhiben la replicación celular, están implicados en el proceso de regeneración hepática tras la injuria sufrida²².

¿Cómo se desarrolla la encefalopatía hepática?

La **encefalopatía hepática** es la manifestación neuropsiquiátrica secundaria al daño del sistema nervioso central por el acumulo de sustancias tóxicas que no han podido ser removidas por un hígado muy dañado⁵².

Mecanismo citotóxico y vasogénico⁵³, siendo el primero el más importante y dentro de él los factores principales son la glutamina y el amonio

Múltiples tóxicos se han implicado en su fisiopatología, pero el de mayor importancia y más estudiado es el amonio. El amonio atraviesa la barrera hematoencefálica y produce la activación de las células de la microglía que secretan citoquinas proinflamatorias (TNF, IL1, IL6)⁵², las cuales reclutan monocitos y aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, dando lugar a mayor edema cerebral y además dando paso a más moléculas neurotóxicas (lactato, ácidos derivados del triptófano, mercaptanos, ácidos biliares, aminoácidos aromáticos...)⁵⁴.

El organismo tiene dos vías fundamentales para la eliminación del amonio, la primera y más importante es la formación de urea en el hígado, pero puesto que esta vía está severamente comprometida se intensifica la segunda, que consiste en la formación de glutamina en los astrocitos del SNC, esta sustancia que no es excesivamente tóxica *per se* sí que tiene un importante efecto osmótico y que da lugar a un mayor edema intra y extracelular y aumento de la presión intracraneal⁵⁴. Valores de amonio por debajo de 75 $\mu\text{mol/l}$ casi nunca se asocian a *hipertensión intracraneal* (HTIC), por encima de 100 ya es un factor de riesgo independiente para la aparición de EH⁵⁵ y por encima de 200 $\mu\text{mol/L}$ son un importante predictor de edema cerebral e HTIC severa con riesgo de herniación⁵⁶.

Factores que aumentan la hiperamonemia, y por tanto empeoran la EH, serían la sepsis, el shock, la hipotensión, el sangrado intestinal, el fallo renal y la alteración importante de los electrolitos o la glucemia. Mientras que la hipoglucemia, la insuficiencia renal, las infecciones y las hemorragias digestivas aumentan la producción exógena de TNF y también exacerbaban el daño neurológico.

Existen diversas sustancias tóxicas que interactúan y excitan el receptor GABA, el cual abre un canal de cloro que hiperpolariza a la neurona y permite una importante entrada de agua en la célula, aumentando así el edema intracelular⁴⁴. Otros factores que contribuyen al edema celular son la disfunción de la ATPasa Na^+/K^+ , la sobreexpresión de la acuaporina-4 y la de los cotransportadores de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{C}^-$ en los astrocitos⁵⁷ o el aumento de benzodiazepinas endógenas y sus receptores²⁷.

El fallo en la regulación del flujo sanguíneo cerebral produce una vasodilatación con aumento del flujo sanguíneo y aumento del edema y la presión intracraneal por la diferencia de gradiente osmótico. Así mismo el daño del endotelio vascular cerebral produce TNF e IL1 a nivel endógeno que perpetúa el daño del sistema nervioso central⁵⁸. El propio edema produce una HTIC que causa una pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, perpetuando de esta manera y agravando el edema y la HTIC²⁷.

El lactato también juega un importante papel al activar la microglía y aumentar la producción de TNF. Todos ellos producen una lesión directa sobre las neuronas y además un importante edema cerebral y aumento de la presión intracraneal, lo cual supone una disminución de la presión de perfusión cerebral y el aumento del daño neuronal.

La imposibilidad de eliminar el manganeso por la vía biliar hace que sus niveles séricos estén muy elevados, ello da lugar a un depósito a nivel de los ganglios basales, siendo un factor esencial para la muerte de las células dopaminérgicas.

La vasodilatación esplácnica produce una depleción efectiva de volumen y aumento de secreción de *hormona antidiurética* o ADH, lo que da lugar a una hiponatremia que puede agravar el edema cerebral.

CLÍNICA

En niños mayores suele existir una evolución clínica similar, aunque con variaciones en los tiempos en lo que aparecen estos síntomas, para las diversas causas de FHA:

- Inicialmente suele aparecer una fase prodrómica de pocos días o semanas según la causa. En este momento aparecen síntomas leves o muy inespecíficos como astenia, anorexia, molestias abdominales leves difusas y náuseas, con presencia de fiebre o febrícula si la causa es infecciosa.
- Posteriormente aparece el cuadro típico de hepatitis donde el síntoma más llamativo suele ser la ictericia asociada a elevación de transaminasas pero sin otros signos iniciales de alarma como la coagulopatía que define el FHA.
- Luego finalmente se desarrolla el cuadro típico de FHA con aparición de otros síntomas y signos como distensión abdominal por hepatomegalia, ictericia cada vez más marcada, presencia de síntomas de coagulopatía como petequias, equimosis o epistaxis y signos de encefalopatía leve como somnolencia o irritabilidad. Sin embargo, otros síntomas típicos de adultos con FHA como

asterixis o fetor hepático son raros en los niños²². En estos momentos las alteraciones analíticas son las típicas que definen el FHA. Dependiendo del estado evolutivo el hígado puede ser de tamaño normal, aumentado o disminuido, siendo este último el de peor pronóstico. Característicamente en el FHA hiperagudo no hay fase prodrómica sino que bruscamente aparecen los síntomas de hepatitis severa con o sin encefalopatía.

- A partir de este momento la enfermedad puede seguir dos cursos evolutivos: En algunos casos, los menos, el hígado comienza una lenta regeneración con lo que la sintomatología va disminuyendo y las alteraciones analíticas mejorando hasta la curación espontánea. En el otro curso evolutivo, el más frecuente de manera natural, la enfermedad evoluciona y aparecen síntomas de afectación severa con aumento de la hepatomegalia y la ictericia, sangrados digestivos, síntomas de afectación multiorgánica (oliguria por fallo renal, hipoglucemia, hiponatremia, edemas y ascitis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiaca con hipotensión o shock...) y finalmente aparecen los síntomas de encefalopatía hepática severa hasta desencadenar la muerte del paciente. Ahora, con la práctica del trasplante hepático se ha creado un nuevo curso evolutivo, donde niños que podían haber sanado espontáneamente o que podían haber muerto siguen vivos gracias a la realización del TH

Según el estudio de Baris⁵⁸ la clínica que más frecuente aparece en niños mayores es la ictericia (82%), seguida de la hepatomegalia (63%), esplenomegalia (29%) y ascitis (21%), apareciendo EH en distinto grado hasta en el 71% de los niños a lo largo de la evolución de la enfermedad. Las convulsiones solo aparecen en el 10-20% de los pacientes con FHA⁶.

En neonatos y lactantes la clínica es mucho más inespecífica, con síntomas como alteración del estado general, letargia, hipoglucemia, rechazo o intolerancia alimentaria. La ictericia es inconstante e incluso puede no aparecer en alguna metabolopatía, y la hepatomegalia e hipertransaminasemia también pueden ser leves o incluso inexistentes²². Las convulsiones pueden ser un signo de afectación neurológica pero también pueden ser secundarias a infecciones o a alteraciones hidroelectrolíticas como hipoglucemia o hiponatremia. La EH no aparece o si lo hace es con síntomas tardíos y muy vagos: somnolencia, alteración del ritmo sueño-vigilia, irritabilidad. En las enfermedades metabólicas son frecuentes los antecedentes de vómitos, fallo de medro y retraso del neurodesarrollo, los cuales pueden aparecer hasta en el 67% de los casos¹⁷. En el estudio realizado en lactantes de Bitar¹⁶ los síntomas más frecuentes en este grupo etario fueron la ictericia (76%) y en segundo lugar la hipoglucemia (54%), la hepatomegalia solo apareció en un 34% y la EH en el 26%.

En el FHA están disminuidas tanto las proteínas procoagulantes (factor V, VII, X y fibrinógeno) como las anticoagulantes (proteína C y S, antitrombina), lo que resulta en que la alteración de la coagulación esté balanceada y por tanto no sean frecuentes los episodios de trombosis o sangrado, aunque en determinadas situaciones pueden aparecer cualquiera de ellos⁶⁰.

Debido a estas alteraciones de la hemostasia hasta el 30% de los pacientes sufren algún evento hemorrágico que suele

ser leve y solo en menos del 5% esta hemorragia es clínicamente significativa⁴³. Según el estudio de Stravitz⁶¹ en el que se siguieron a 1770 pacientes adultos con FHA, el 9.2% de los pacientes sufrieron un sangrado digestivo alto, y el porcentaje de hemorragia intracraneal espontánea y de mortalidad por este motivo fue del 0.5%.

En la exploración se deben buscar signos que nos ayuden a pensar en una hepatopatía crónica no diagnosticada como son circulación venosa colateral en pared abdominal, ascitis, xantomas, eritema palmar o dedos en palillo de tambor⁴.

Las coinfecciones son una de las principales complicaciones en el FHA. Pueden ser infecciones por múltiples agentes concomitantemente y los agentes etiológicos causante suelen ser las bacterias en el 80% de los pacientes, pero también las infecciones fúngicas hasta entre el 20%⁴¹ y el 32%²⁷. Dentro de las infecciones bacterianas las más frecuentes son las producidas por gérmenes gram negativos procedentes del tránsito digestivo o urinario⁴³, mientras que el hongo más frecuentemente aislado es la *Candida albicans*²⁷. La aparición de estas infecciones se debe en parte a la inmunodeficiencia presente y por otro lado a unas técnicas diagnóstico-terapéuticas muy agresivas (ingreso en UCI, canalización de vías periféricas y centrales, intubación endotraqueal y ventilación mecánica, monitorización de presión intracraneal [PIC], sondaje vesical...) que predisponente a infecciones nosocomiales por gérmenes multi-resistente, principalmente neumonías nosocomiales²⁷. En muchas ocasiones las infecciones cursan sin la aparición de fiebre, por lo que debemos estar atentos a otros síntomas que puedan hacernos sospechar en ellas como la hipotermia, inicio de sangrados espontáneos o empeoramiento brusco de la función de otros órganos: Fallo renal, insuficiencia respiratoria, descompensación hemodinámica, sangrado digestivo o EH⁴.

En el síndrome hepato-renal existe una disminución del filtrado glomerular con oliguria, baja excreción de sodio y aumento del índice de creatinina y de la osmolaridad urinaria²⁷. Todo ello se manifestará como oligoanuria y empeoramiento de la EH por retención de sustancias tóxicas.

Una complicación tardía es la aparición de una aplasia medular con pancitopenia severa tras varias semanas o incluso meses de evolución del FHA, o incluso tras la realización del TH. Esta aplasia medular puede suceder hasta en un 10% de los pacientes adultos⁶², siendo su incidencia en niños aún desconocida. Se cree se debe a una alteración de la regulación inmunológica de origen desconocido, en ocasiones tras una infección viral desencadenante, suele responder a tratamiento inmunosupresor aunque en ocasiones requiere de la realización de un trasplante de médula ósea para su resolución.

Algunas enfermedades con manifestaciones clínicas específicas han sido descritas más detalladamente en el apartado de "MÚLTIPLES CAUSAS".

Grados de encefalopatía hepática

En niños mayores la aparición y evolución de la EH es similar a la de los adultos, donde desde el punto de vista clínico

Tabla 5. Grados de encefalopatía hepática (tomado de referencia 60).

Grado	Edad	Clínica	Reflejos	Signos neurológicos	EEG
I	Niño	Llanto inconsolable, alteración del ritmo de sueño, falta de atención, rechazo de las tomas	Normales o ligera hiperreflexia	No valorable	Normal o enlentecimiento difuso de ritmo theta, ondas trifásicas
	Adolescente	Confundido, cambios del estado de ánimo, olvidadizo, alteración del comportamiento	Normales	Temblor, apraxia, alteración de la escritura	
II	Niño	Llanto inconsolable, alteración del ritmo de sueño, falta de atención, rechazo de las tomas	Normales o ligera hiperreflexia	No valorable	Enlentecimiento generalizado con ondas trifásicas
	Adolescente	Somnoliento, comportamiento inadecuado, desinhibido	Hiperreflexia	Disartria, ataxia	
III	Niño	Somnolencia intensa o estupor, irritabilidad, combatividad	Hiperreflexia	No valorable	Enlentecimiento generalizado con ondas trifásicas
	Adolescente	Combativo, estuporoso, le cuesta obedecer órdenes simples	Hiperreflexia, Babinsky positivo	Rigidez	
IVa	Niño y adolescente	Coma con respuesta al dolor	Arreflexia	Descerebración o decorticación	Ondas muy lentas con actividad delta
IVb		Coma sin respuesta al dolor			

se puede clasificar en 4 grados de severidad. Los grados 3 y 4 corresponden a la aparición de edema cerebral e hipertensión craneal, la cual se considera de forma independiente un factor de mal pronóstico de la enfermedad. Hay que tener presente que la evolución de un grado al siguiente es muy variable en el tiempo, pudiendo demorarse varios días o tener una progresión muy rápida en el plazo de unas pocas horas.

Sin embargo, como ya se ha dicho anteriormente, la aparición de EH en los lactantes es menos frecuente, tardía, con síntomas muy sutiles y de muy mal pronóstico, pues representa un intenso edema cerebral con muy mala respuesta al tratamiento incluso tras el TH. Los síntomas en estos niños pequeños son vagos, como la irritabilidad o somnolencia, llanto inconsolable, agitación o alteración del ritmo vigilia-sueño.

Clásicamente existía una clasificación en 4 grados de la EH en adultos, la cual fue extrapolada para la población pediátrica. Esta Clasificación de la EH fue revisada y modificada por el PALFSG para poder ser utilizada también en niños menores de 4 años donde como hemos dicho los síntomas son más sutiles (TABLA 5)⁶⁰.

PROCESO DIAGNÓSTICO

Inicialmente se debe realizar una anamnesis exhaustiva y una buena exploración física que nos ayude a orientar el diagnóstico etiológico de la enfermedad.

Con respecto a la anamnesis se debe preguntar sobre la ingesta de fármacos (principalmente paracetamol y antiepilépticos, pero también cualquier otro), consumo de sustancias de herboristería u hongos silvestres, o consumo de drogas en adolescentes. Hay que preguntar sobre la clínica

compatible con infección en días previos, viajes recientes o contacto con personas con infecciones; así como sobre la existencia de enfermedades autoinmunes, hepáticas o metabólicas tanto personales como familiares.

La cronología de la aparición de los síntomas es de especial importancia para valorar inicialmente la evolución y pronóstico de la enfermedad, en especial el intervalo de tiempo transcurrido entre la aparición de la ictericia y de síntomas de encefalopatía como somnolencia, alteración del estado de ánimo o irritabilidad.

En neonatos se debe realizar una buena historia prenatal e indagar sobre los antecedentes maternos de abortos o mortinatos. En las metabolopatías suele existir historia de consanguinidad, abortos o defunciones de niños en edades jóvenes, retraso previo del desarrollo, episodios previos de confusión o alteraciones del comportamiento.

Se realizará una exploración física detallada donde entre otras cosas se buscarán signos de hepatopatía previa como ascitis, acropaquias, circulación abdominal colateral o arañas vasculares, rosario costal, edemas, esplenomegalia u otras dismorfias¹.

Una vez realizada la primera evaluación del paciente se debe iniciar inmediatamente el tratamiento del paciente con FHA a la vez que se realizan las primeras pruebas diagnósticas. La realización de estas pruebas en ningún caso puede retrasar el inicio del tratamiento, pues el pronóstico de la enfermedad es tiempo-dependiente. Según el protocolo de la *Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica* (NASPGHAN) de 2022¹ las pruebas a realizar se pueden clasificar en 4 apartados:

- Test específicos de función, necrosis e inflamación hepática

- Test generales de comorbilidades
- Estrategias para valorar la evolución de las complicaciones
- Diagnostico etiológico basado en la edad

Además habría que añadir un quinto escenario con las pruebas necesarias para la preparación para un TH en caso de ser necesario. Hay que tener en cuenta que la mitad de los FHA se producen en menores de 4 años, y habrá que valorar la cantidad de sangre a extraer para realizar dichas pruebas, valorando en cada momento cuales son más necesarias y específicas para el paciente en concreto.

Test específicos de función, necrosis e inflamación hepática

La principal alteración, y por la cual se define el FHA, es la coagulopatía, la cual se define⁵ como el alargamiento del tiempo de protrombina por encima de 15 segundos o un cociente internacional normalizado (INR) mayor de 1.5, con la principal característica de que no mejora claramente con la administración de vitamina K intravenosa pues se debe a un fallo de síntesis de factores de coagulación a nivel hepático. La alteración de la coagulación se debe a la disminución en la síntesis de los factores II, V, VII, IX y X, los cuales suelen tener valores entre un 20-50% de lo considerado normal²⁷. El factor V y VII tiene una vida media corta y por tanto son mejores para valorar el grado de insuficiencia hepática y la capacidad regenerativa del hígado²⁷. Aunque la coagulopatía también aparece en la coagulación intravascular diseminada de los niños críticamente enfermos, podemos diferenciarla de la coagulopatía del FHA mediante la medición del factor de coagulación VIII, el cual disminuye por consumo en la coagulación intravascular diseminada pero no en el FHA por no sintetizarse a nivel hepático²⁷.

A nivel de la bioquímica hepática destaca la elevación de las transaminasas causada por la inflamación y necrosis hepatocitaria, y la hiperbilirrubinemia por el fallo de excreción a nivel hepático, sin embargo la elevación de enzimas de colestasis (GGT y fosfatasa alcalina) suele ser leve. Estas alteraciones analíticas presentan una intensidad variable dependiendo de la causa del FHA y aunque no hay un patrón concreto, generalmente las transaminasas no están muy elevadas en las metabolopatías, la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis neonatal; pero sí que alcanzan valores muy altos en el FHA secundario a infecciones víricas, isquemia, intoxicaciones y linfocitosis hemofagocítica^{1,4}. La GOT es específica del hígado mientras la GPT es menos sensible por encontrarse en otros órganos como músculo, cerebro, páncreas, riñón, células sanguíneas o corazón.

En neonatos la elevación de transaminasas y bilirrubina puede no ser un buen indicador de FHA, pues mientras las primeras pueden no encontrarse alteradas la segunda lo hace por una multiplicidad de causas; por ello en todo neonato con coagulopatía debe considerarse la presencia de un FHA, más aún si asocia hiperamonemia, hipoglucemia resistente o hiperbilirrubinemia²⁷.

El aumento de amonio es un signo de fallo de la función detoxificadora del hígado, de ahí que su aumento se haya relacionado con el grado de daño hepático y EH. Para evitar elevaciones iatrogénicas que puedan llevarnos a confusiones

y decisiones erróneas el amonio debe analizarse tras una extracción sin torniquete (a flujo libre), transportándolo en hielo y analizándolo inmediatamente¹.

El fallo en la función metabólica del hígado se manifiesta con la presencia de alteraciones analíticas como hipoalbuminemia, hipoglucemia, disminución del complemento, disminución del colesterol y de la colinesterasa entre otras²⁷.

La disminución abrupta del tamaño del hígado¹⁹ y de los valores de transaminasas⁵⁴ son signos de necrosis hepática masiva, siendo por tanto indicadores de gravedad y factores de mal pronóstico.

Test generales de comorbilidades

En el hemograma puede aparecer leucocitosis como un signo de infección pero también secundaria a la situación de estrés. La aparición de leucopenia asociada a pancitopenia con disminución del número de reticulocitos es más frecuente en la linfocitosis hemofagocítica, procesos neoplásicos o en el síndrome de aplasia medular secundario a hepatitis aguda; en todos estos casos es un signo de muy mal pronóstico^{1,4}. La trombopenia en uno u otro grado aparece en dos tercios de los pacientes²⁷.

Para el control de las infecciones deben realizarse analíticas seriadas con hemograma con recuento leucocitario y reactantes de fase aguda, así como cultivos bacterianos frecuentes de sangre, orina o secreciones traqueales si se encuentra intubado⁴.

Pueden aparecer alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base como alcalosis respiratoria para compensar el edema cerebral, acidosis láctica asociada a EH severa, acidosis metabólica en el 30% de las intoxicaciones por paracetamol y el 5% de otras etiologías²⁷, hiponatremia (generalmente dilucional), hipopotasemia o hipofosfatemia (también muy frecuente en la intoxicación por paracetamol).

En el caso de presentar insuficiencia renal se observará disminución del filtrado glomerular con unos valores elevados de creatinina, aunque los valores de urea pueden conservarse normales o bajos por la imposibilidad del hígado para sintetizarla. También es posible detectar la elevación de otros productos tóxicos que debería ser eliminados por el riñón como lactato, piruvato, amonio o nitrógeno ureico. El uso de marcadores urinarios como cistatina o beta2-microglobulina son útiles para predecir el fallo renal, pero requieren de laboratorios especializados y no se usan de forma rutinaria⁶³. Una manera habitual de valorar la insuficiencia renal es mediante el protocolo RIFLE (ANEXO 3), en el que el daño renal se encuadra dentro de un grupo de riesgo solamente con la valoración de la creatinina, el filtrado glomerular y la diuresis⁶⁴.

Se debe solicitar TAC craneal para valorar principalmente la presencia de complicaciones encefálicas como las hemorragias o la herniación, siendo el TAC menos útil que la *resonancia magnética* (RMN) para valorar el grado de edema cerebral, el cual no es visible en los estadios iniciales⁶. Al final de las fases iniciales sí que encontraremos en el TAC

disminución de los espacios subaracnoideos y del sistema ventricular así como una menor diferenciación entre la corteza y la sustancia blanca; en estadios más avanzados los espacios subaracnoideos y las distintas cisternas y ventrículos se colapsan y disminuye la densidad del parénquima cerebral, principalmente a nivel de bulbo y puente, y se pierde la diferenciación entre sustancia blanca y gris⁶⁵.

La RMN con imágenes en T2 es más eficaz que el TAC en demostrar edemas en sus fases iniciales⁶, incluso con las secuencias FLAIR o DWI puede ayudarnos a distinguir si se trata de un edema citotóxico o vasogénico⁶⁶. En casos de marcada hiperamonemia los datos encontrados en la RM cerebral con espectroscopia pueden apoyar el diagnóstico de una enfermedad mitocondrial⁶⁷. Mientras que la utilización de la RM a nivel abdominal en el neonato apoya el diagnóstico de hemocromatosis neonatal al ser capaz de demostrar la presencia del acúmulo de hierro a nivel hepático y pancreático⁶⁸.

Una manera de controlar la evolución de la encefalopatía, sobre todo en pacientes sedados, es mediante la monitorización con electroencefalograma (EEG), siendo el grado de encefalopatía más grave cuanto más lento y de menor voltaje es el patrón electroencefalográfico⁷. Las diferentes características del EEG según el grado de EH vienen reseñadas en la TABLA 5. Según algunos protocolos⁶, por la dificultad de reconocer la EH y la importancia que esta tiene para el pronóstico y tratamiento, se recomienda la realización de EEG seriados o continuos desde el ingreso para un diagnóstico precoz de la EH.

La clínica (hipertensión arterial, bradicardia, vómitos, alteraciones pupilares) no es un buen indicador para detectar la HTIC pues ocurre muy tardíamente y ya prácticamente indica una herniación inminente²⁷; y la TAC no es muy sensible en los primeros estadios. Por ello la monitorización con catéter de la PIC nos ayuda a un diagnóstico y tratamiento precoces que mantengan la integridad neurológica del paciente mientras se espera la recuperación espontánea del hígado o la llegada del TH²⁷. La monitorización de la PIC puede ser de utilidad en algunos pacientes seleccionados (encefalopatía severa), pero no se debe utilizar de forma rutinaria puesto que no se ha observado que su uso haya modificado el pronóstico⁶⁹ y debido al alto riesgo de sangrado durante la colocación de los electrodos, hasta un 10-20%⁶⁹. Este riesgo de sangrado puede reducirse hasta cerca del 4% con la colocación del catéter a nivel epidural y la administración previa de plasma o factor VII activado²⁷. Según algunos autores pueden considerarse como indicaciones para el uso de monitorización de PIC invasiva^{1,70}:

- EH grado 3-4
- Pacientes intubados con ventilación mecánica
- Hiperamonemia severa
- EEG con enlentecimiento difuso
- TAC o RM con signos de edema

Otras herramientas en investigación para identificar la HTIC son la monitorización continua del flujo arterial cerebral mediante el doppler transcraneal o el doppler ocular para

Tabla 6. Pruebas complementarias para valorar función hepática y comorbilidades (elaboración propia).

Función hepática	GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y fracciones Proteínas totales y albúmina Coagulación y factores Glucosa Amonio
Comorbilidades	Hemograma con recuento y fórmula. Reticulocitos Grupo, Rh y Coombs (necesarias en caso de TH) Pruebas cruzadas (por si fuera necesario transfundir) Amilasa, lipasa Colesterol y triglicéridos Urea, creatinina, filtrado glomerular Iones (Na, K, P, Cl, Mg, Ca) Gasometría
Según síntomas	Radiografía de tórax (si distrés respiratorio) Reactantes de fase aguda: procalcitonina, IL6, proteína C reactiva (si signos de infección) Hemocultivo, urocultivo, cultivo de aspirado traqueal (si signos de infección) EEG y TAC craneal (si encefalopatía o convulsiones) RMN o monitorización invasiva PIC (si EH severa) Ecocardiograma, troponina y CPK-MB (si fallo cardiaco)

la medición del diámetro de la vaina del nervio óptico^{1,22}, son técnicas no invasivas y de fácil realización pero que todavía no han demostrado una buena especificidad para medir la PIC, sobre todo ante presiones altas⁷¹.

Estrategias para valorar la evolución

Se basa en el control seriado y programado del paciente para detectar con precocidad las diversas complicaciones que pueden surgir a lo largo de la evolución del FHA. Se deben monitorizar la clínica, en especial la valoración neurológica, las constantes vitales y distintos parámetros analíticos según el grado encefalopatía. En el TABLA 7 se desarrolla la valoración horaria sugerida según los protocolos de la NASPGHAN y el PALFSG^{1,4}.

Diagnostico etiológico

Mientras realizamos el tratamiento adecuado deberemos investigar la causa que ha producido el FHA, prestando especial importancia a aquellas causas que son subsidiarias de un tratamiento etiológico que pueda mejorar su pronóstico.

Tabla 7. Valoración horaria de las complicaciones (tomado de referencias 1,4).

	Sin EH o Grado 1	EH Grado 2	EH Grado 3-4
Cada ½ hora			Valoración neurológica
Cada 1 hora		Valoración neurológica	Constantes vitales
Cada 2 hora	Valoración neurológica		
Cada 4 hora		Constantes vitales	Glucemia
Cada 6 hora	Constantes vitales		Hemograma, bioquímica básica**, amonio
Cada 8 hora	Glucemia	Glucemia, hemograma, bioquímica básica**, amonio	
Cada 12 hora	Hemograma, amonio, bioquímica básica**, glucosa, valoración hepática*	Valoración hepática*	Valoración hepática*

* Valoración hepática: GOT, GPT, GGT, bilirrubina, proteínas, albumina, ferritina, coagulación.
 ** Bioquímica básica: urea, creatinina, iones, gasometría.

En la TABLA 8 se describen los principales estudios que se pueden realizar según la sospecha etiológica del FHA

Tabla 8. Pruebas complementarias de diagnóstico etiológico (elaboración propia).

Tóxicos	Tóxicos en orina Niveles de paracetamol en sangre
Microbiología	Serología Virus de la Hepatitis A, B, C, D, E Serología y/o PCR de VHS, VHH6, VVZ, VEB, CMV, Parvovirus B19, enterovirus, adenovirus
Inmunidad	Inmunoglobulinas Autoanticuerpos de hepatitis autoinmune (ANA, SMA, LKM...) Serología de celiaca Estudios específicos de inmunidad
Metabólico	Ferritina, hierro sérico y transferrina Ceruloplasmina y cupremia, cobre en orina de 24h Ácido láctico, ácido pirúvico, amonio Acilcarnitinas en plasma Succinilacetona en orina Perfil de aminoácidos en sangre Ácidos orgánicos en sangre y orina Alfa-1-antitripsina y fenotipo
Anatomía patológica	Biopsia hepática Biopsia medula ósea (linfocitosis heomagocítica) Biopsia muscular (enfermedad mitocondrial) Biopsia glándula salivar (hemocromatosis neonatal)
Vascular	Ecografía doppler hepática Ecocardiograma

En el estudio de autoinmunidad se puede observar la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anti-microsoma de hígado y riñón tipo 1 (anti-LKM1) anti-músculo liso (SMA), anti-citosol hepático tipo 1 (anti-LC1)... La presencia de anticuerpos anti-LKM1, ya sea en FHA de origen autoinmune o indeterminado, empeora el pronóstico en estos pacientes. En caso de disponer de laboratorio especializado se podrían realizar estudios específicos de inmunidad como función de células NK, IL2, IL6, perforinas, granzyme B, complemento^{22,42}.

El estudio metabólico ampliado debe realizarse principalmente en neonatos y lactantes con algún síntoma de alarma como letargia, coma, vómitos repetidos, acidosis láctica, hipoglucemia o hiperamonemia.

Para el estudio de las causas isquémicas es de vital importancia la realización de una ecografía doppler hepática donde se valorará la permeabilidad del flujo venoso hepático, de la vena porta y de la arteria hepática. También el ecocardiograma puede ayudarnos a discernir problemas cardiacos (principalmente cardiopatías congénitas) que puedan ser causa de un FHA de origen isquémico.

Narkewicz¹⁵ propone un protocolo de diagnóstico etiológico específico por edad, en su estudio evidenció que utilizando este protocolo se disminuía el porcentaje de FHA de etiología incierta al 30,8% sin aumentar la mortalidad y disminuyendo así la necesidad de TH¹⁵. Este planteamiento ha sido también adoptado por el consenso de la NASP-GHAN¹. Se recoge un resumen en la TABLA 9.

A raíz del aumento de casos de FHA pediátrico detectados en Reino Unido en 2022 el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)⁷² elaboró un protocolo sobre el tipo de muestras y determinaciones a realizar para detectar las posibles causas infecciosas de este. Este protocolo se recoge en la TABLA 10.

Aunque muchas veces el diagnóstico etiológico de certeza lo da la biopsia, es posible que en muchas ocasiones no

Tabla 9. Diagnóstico etiológico basado en la edad (tomado de referencia 1,15).

	<3m	3m-18a
PCR herpes	X	X
PCR enterovirus,	X	X(3)
PCR adenovirus, influenza, VHS, VHH6, Parvovirus B19	X	X
Serología VHA, VHB, VEB	(1)	X
Niveles paracetamol		X
Autoanticuerpos hepáticos (ANA, LKM1, SMA) e IgG		X
Ferritina	X	
IL2R soluble, triglicéridos, ferritina	X	X
Eco doppler abdominal	X	X
Ecocardiograma (4)	X	X
Ceruloplasmina y cobre en orina		X(2)
Lactato, piruvato	X	X
Aminoácidos en sangre	X	X
Acilcarnitina plasmática	X	X
Succinilacetona en orina	X	
Actividad GALT*	X	

(1) Comprobar serología materna para VHB

(2) Según NASPGHAN¹ en mayores de 1 años, según Nickewicz¹⁵ en mayores 4 años

(3) No es preciso en mayores de 3 años según Nickewicz¹⁵

(4) No valorado en NASPGHAN¹

*GALT: Galactosa-1P-uridiltransferasa

pueda llegar a realizarse puesto que la coagulopatía asociada hace que esta técnica tenga un alto riesgo de complicaciones. Pero los últimos estudios sugieren que la biopsia vía transyugular suele ser segura y puede ayudar al diagnóstico, sobre todo en niños que tras la primera evaluación son clasificados como FHA de causa indeterminada⁶⁵, en los cuales

un patrón característico en la biopsia los puede reclasificar como un trastorno inmuno-mediado con posible respuesta a tratamiento inmunosupresor. En pacientes con ascitis y en especial en aquellos con coagulopatía severa la vía transyugular parece más segura para evitar el sangrado⁷³. En caso de realizarse la biopsia hepática es necesario un estudio pormenorizado y protocolizado con la utilización de las distintas tinciones (hematoxilina-eosina, Masson, peryódico de Schiff con y sin diastasa, Perls, retículo y rojo oleoso o sudan negro)⁶⁵ para una adecuada interpretación.

Otros estudios anatomopatológicos que pueden considerarse según la sospecha diagnóstico son el de medula ósea en el caso de sospecha de linfohistiocitosis hemofagocítica, la biopsia de glándula salivar en la hemocromatosis neonatal o la biopsia muscular en las enfermedades mitocondriales.

TRATAMIENTO

La mejora de la supervivencia depende de un tratamiento multidisciplinar en donde participen intensivistas, hepatólogos, nutricionistas, nefrólogos y cirujanos especialistas en trasplante hepático entre otros. Hemos de destacar que no existe un tratamiento específico para el fallo hepático, y además en las primeras fases habitualmente no conocemos la causa que lo ha producido y tampoco podemos ofrecer un tratamiento etiológico. Por ello los objetivos que nos marcamos a la hora de atender a un paciente con FHA son⁷:

- Monitorización de la función de todos los órganos que puedan verse afectados.
- Medidas generales y tratamiento de soporte de los síntomas del fallo multiorgánico
- Prevención y tratamiento de las infecciones

Tabla 10. Estudio microbiológico según ECDC (tomado de referencia 72).

Muestra	Tipo de test	Patógenos a testar
Sangre	Serología	VHA, VHB, VHC, VHD*, CMV, VEB, VVZ, VIH, SARS-Cov2, antiestreptolisina O*, Bartonella henselae*, Borrelia burgdorferi*, Brucella spp*, Leptospira spp*
	PCR	VHA, VHC, VHE, CMV, VEB, VHS, VHH6/7, adenovirus, parvovirus B19, enterovirus, paraechovirus, Leptospira spp*
	Hemocultivo	
	Cultivo virus+	Adenovirus, CMV, VEB, VHS, Influenza
Heces	PCR	Enterovirus, adenovirus, norovirus, rotavirus, astrovirus, sapovirus, SARS-Cov2, enterobacterias patógenas
	Cultivo	Enterobacterias patógenas, virus+ (adenovirus, enterovirus, rotavirus)
Orina	PCR	Adenovirus, Leptospira spp*
	Urocultivo	
Cepillado nasofaríngeo	PCR	Influenzae, adenovirus, parainfluenzae, rinovirus, virus respiratorio sincitial, metapneumovirus, bocavirus, paraechovirus, coronavirus, SARS-Cov2, enterovirus
	Cultivo	Streptococo del grupo A

+Solo en laboratorios especializados
*Solo si se considera apropiado epidemiológica o clínicamente

- Prevención y tratamiento adecuado y precoz de la encefalopatía hepática
- Tratamiento específico de la causa

Todos los puntos anteriores tienen una última finalidad, la de mantener lo mejor posible el estado de salud del niño mientras esperamos que se recupere espontáneamente del FHA o lo preparamos para recibir un TH urgente en las mejores condiciones posibles.

El paciente, por su complejidad y riesgo de complicaciones, debe ser ingresado en una unidad de cuidados intensivos dentro de un hospital de nivel 3 con posibilidades de realizar un TH.

Se deben canalizar varios accesos venosos y al menos uno de ellos debería ser una vía central, también se colocará una sonda uretral y una sonda orogástrica si fuera necesaria.

Dentro de los parámetros a monitorizar será necesario^{1,4,22}:

- Control de diuresis y realización de balances de entradas y salidas de líquidos.
- ECG con saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca y respiratoria, capnografía y tensión arterial.
- Controles periódicos de temperatura, glucemias, gasometría y electrolitos.
- Vigilancia neurología y realización de escala de coma de Glasgow con periodicidad, realización de EEG continuo o reiterado, monitorización de PIC si se encuentra indicado. Se deben evitar neurodepresores para disponer de una correcta valoración neurológica⁷⁴.

Los fármacos más utilizados y sus dosis aparecen detallados en el ANEXO 2.

Tratamiento de soporte

Alteraciones hidroelectrolíticas y fluidoterapia

Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia se asocian de manera independiente a complicaciones y empeoramiento de la EH⁷⁵, por lo que el tratamiento precoz de estas puede mejorar la evolución y la supervivencia de los niños con FHA⁴². Para evitar la hipoglucemia, la cual se produce hasta en el 40% de los niños con FHA^{27,43} se debe iniciar una perfusión *intravenosa* (IV) con un suero glucosado con perfusión de glucosa inicial entre 4-6 mg/Kg/min, lo que equivale aproximadamente a un suero glucosado al 10%. En el caso de aparición de una hipoglucemia refractaria a estas concentraciones de glucosa IV se aumentará progresivamente la perfusión hasta el ritmo o la concentración que sea necesario (máximo 15 mg/Kg/min) para así mantener la glucemia en un rango normal entre 90-120 mg/dl¹. Hay que tener en cuenta que para concentraciones de suero glucosado superiores al 10-12% será necesario la canalización de una vía venosa central.

Es necesario la realización de balances hídricos diarios para así evitar los problemas de sobrecarga de volumen (edema de pulmón, edema cerebral, ascitis) o de deshidratación (hipotensión, necrosis tubular aguda, síndrome hepatore-

nal, empeoramiento de la encefalopatía)⁴. Inicialmente se debe intentar disminuir la probabilidad de aparición del edema cerebral, edema pulmonar y ascitis, por lo que las necesidades de fluidos deben ser menores de las basales para su peso y edad. Todavía no existe un acuerdo sobre cuál debe ser este porcentaje de restricción, en el protocolo de 2022 elaborado por la NASPGHAN¹ recomienda que inicialmente las necesidades de fluidos deben disminuirse hasta el 90% de las necesidades basales¹, mientras que otros abogan por mayores restricciones como del 75% según Muñoz Bartolo¹⁴ y protocolos como el de la SLAGHNP que aún reducen más estas entradas hasta un 66%²². Sin embargo en casos de hipotensión o fallo renal estas necesidades deben aumentarse para compensar este tipo de complicaciones.

Es frecuente la aparición de alteraciones hidroelectrolíticas como hiponatremia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia o hipocalcemia que deben de corregirse con la reposición IV según sea necesario. Inicialmente se recomienda el uso de suero salino al medio (0.45%) que correspondería a unas entradas de sodio de 2-3mEq/Kg/d, con glucosa al 10% y 15 mEq/l de potasio¹. Idealmente se deben mantener unos valores de sodio de 135-145 mEq/l, aunque la hiponatremia solo debería corregirse en casos sintomáticos, cuando el sodio esté por debajo de 120 mEq/l o cuando la restricción de fluidos no sea posible^{1,4}. La hipofosfatemia también es común y debe tratarse enérgicamente, el fosforo ideal debe situarse por encima de 3 mg/dl¹.

Nutrición

El FHA es un estado de hipercatabolismo (aumento de la insulina, el glucagón y las hormonas de crecimiento, importante catabolismo proteico y una respuesta inflamatoria sistémica²⁷) donde se aumentan los requerimientos energéticos, por ello la alimentación debe iniciarse lo antes posible y con una ingesta del 120-150% de las calorías recomendadas para su sexo y edad²². Generalmente la vía enteral suele ser bien tolerada y es preferible a la parenteral por disminuir el riesgo de infecciones y de sobrecarga de volumen²², si la alimentación oral no es posible por un bajo nivel de conciencia se puede recurrir al uso de sonda nasogástrica o nasoyeyunal.

En caso de FHA sin EH o en fases precoces de esta no se recomienda restringir el aporte proteico, por lo que se administrarán proteínas a dosis de 1-3g/Kg/d; en el caso de EH avanzada sí que se debe realizar una restricción proteica y bajar su aporte a 0.5-1 g/Kg/d²². Es preferible la utilización de proteínas de origen vegetal que producen menos amonio durante su metabolización, sin embargo las distintas soluciones de proteínas con aumento de aminoácidos ramificados o descenso en los aminoácidos aromáticos no se ha observado que ofrezcan ventajas respecto a las soluciones estándares⁴⁴. Los ácidos grasos se administrarán a las cantidades habituales y no deben suspenderse salvo que se sospeche enfermedades mitocondriales o de la beta-oxidación de ácidos grasos.

En la TABLA 11 se ofrece un resumen de las recomendaciones nutricionales según el consenso para el tratamiento

Tabla 11. Necesidades nutricionales (modificado de referencia 22).

		Recomendaciones
Calorías		120-150% recomendadas
Grasas		8 g/Kg/d con 50% en forma MCT
Carbohidratos		15-20g/Kg/d
Proteínas	Sin EH	2-3 g/Kg/d basada en proteína vegetal o láctea
	Con EH I-II	1-2 g/Kg/d
	Con EH III-IV	0.5-1 g/Kg/d

del FHA de la *Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)*²².

Hipotensión y fallo miocárdico

Si el paciente desarrolla hipotensión arterial y/o disfunción miocárdica se debe reexpandir mediante la infusión de coloides o cristaloides, si ello no es suficiente se deben utilizar catecolaminas que mejoren la contractilidad miocárdica⁷ siendo entre ellas la noradrenalina la más utilizada inicialmente, en el caso de no respuesta o disfunción miocárdica severa pueden emplearse otros fármacos vasoactivos como dobutamina o vasopresina⁶⁵, es preferible no utilizar dopamina a dosis baja por su efecto vasodilatador a nivel esplácnico²⁷. Se debe intentar mantener al menos una tensión arterial media de más de 50 mmHg para asegurar una buena perfusión renal y cerebral²⁷.

En el caso de pacientes con shock refractario a volumen y catecolaminas debemos pensar en que el paciente haya podido desarrollar una insuficiencia adrenal relativa secundaria a un síndrome hepatoadrenal. No tenemos datos de la frecuencia de este síndrome en población pediátrica, pero en los pacientes adultos puede aparecer hasta en un tercio de los pacientes con FHA⁷⁶; en estos casos el tratamiento de rescate de la hipotensión, disfunción miocárdica e insuficiencia suprarrenal se realiza mediante la administración de corticoides IV en forma de hidrocortisona.

Fallo renal

La insuficiencia renal aguda es tan frecuente que puede llegar a producirse en cualquier grado hasta en un 70% de los niños con FHA⁴³. Es necesaria una adecuada fluidoterapia, o la utilización de catecolaminas si fueran necesarias, para mantener una buena tensión arterial y volemia que nos aseguren una correcta función renal, así como evitar en la medida de lo posible el uso de fármacos nefrotóxicos (como antiinflamatorios y aminoglucósidos) y contrastes IV durante las pruebas radiológicas.

Aunque inicialmente evitaremos el uso de diuréticos para no precipitar un síndrome hepato-renal, en ocasiones donde la perfusión renal es adecuada y no mejorar la oliguria puede ser necesaria la administración de diuréticos para mantener una diuresis de al menos 0.5-1ml/Kg/h, los diuréticos más utilizados son la furosemida o el manitol en casos de encefalopatía⁷, y en el síndrome hepato-renal puede ser útil la terlipresina, que mejora la circulación renal al producir vasoconstricción esplácnica²².

En casos de insuficiencia renal sin respuesta a los tratamientos anteriormente descritos será necesaria la utilización de la hemodiálisis, los tratamientos de reemplazo renal evitan la sobrecarga hídrica, y mejoran la acidosis y la hiperamoniemia⁴⁴, siendo las terapias de reemplazo renal continuas más efectivas que la hemodiálisis intermitente debido a la inestabilidad hemodinámica del paciente y que las terapias intermitentes pueden aumentar la PIC⁷⁷.

En todos los pacientes que presenten cualquier grado de coagulopatía se debe administrar vitamina K intravenosa durante los 3 primeros días, 2mg en lactantes y 10mg en niños mayores, la mejoría de la coagulación con esta medicación suele ser escasa y no ha demostrado ningún beneficio su utilización más allá de los 3 primeros días. No se debe intentar corregir el INR con plasma o transfundir plaquetas si no es necesario, pues ello da lugar a una sobrecarga de volumen y además se ha relacionado con lesión pulmonar⁷⁸.

Coagulopatía

En caso de trombopenia por debajo de 10.000 o por debajo de 50.000 con signos de sangrado es útil la administración de concentrado de plaquetas para evitar o tratar estos sangrados.

Si hay signos de hemorragia o antes de la realización de procedimientos invasivos con riesgo de sangrado es necesaria la administración de plasma fresco o factor VII activado. La utilización de plasma fresco congelado puede provocar una sobrecarga de volumen además de invalidar la medición de factores, especialmente el V que se utiliza como factor pronóstico e indicador de trasplante según algunos protocolos²⁷. El factor VII activado se suele utilizar poco por ser muy caro y por el riesgo de trombosis⁷⁹, aunque puede ser útil en pacientes con fallo renal y sobrecarga de volumen donde el plasma fresco congelado podría complicar esas patologías.

La transfusión de concentrado de hematíes solo debe utilizarse en casos de anemia severa, pero en paciente con EH debe intentar mantenerse una hemoglobina por encima de 12mg/dl⁷⁴.

En la TABLA 12 se resumen las indicaciones de los derivados hematológicos para su uso en niños con FHA.

Para la profilaxis de sangrado digestivo se puede utilizarse omeprazol o ranitidina^{65,74}, en el caso del omeprazol, por la insuficiencia hepática que existe, la biodisponibilidad del omeprazol está muy aumentada y se recomienda disminuir su dosis incluso a la mitad; el sucralfato puede utilizarse como terapia de segunda línea²⁷.

Para la profilaxis de sangrado digestivo se puede utilizarse omeprazol o ranitidina^{65,74}, en el caso del omeprazol, por la insuficiencia hepática que existe, la biodisponibilidad del omeprazol está muy aumentada y se recomienda disminuir su dosis incluso a la mitad; el sucralfato puede utilizarse como terapia de segunda línea²⁷.

Insuficiencia respiratoria

En todo momento debe mantenerse una buena oxigenación del paciente, en el caso de aparición de fallo respiratorio agudo será necesaria la intubación y ventilación mecánica.

Tabla 12. Indicación de tratamiento con hemoderivados (tomado de referencia 1,68).

	Indicación
Concentrado de plaquetas	Plaquetas <10.000 sin sangrado Plaquetas <50.000 con sangrado activo Plaquetas <50.000 previo a algún procedimiento quirúrgico
Crioprecipitado	Fibrinógeno <100 mg/dl
Vitamina K	Siempre (solo los 3 primeros días)
Plasma fresco congelado Factor VIIa recombinante	INR >7 Sangrado activo Previo a procedimientos quirúrgicos

nica, la cual debe establecerse lo más precozmente posible ante el mínimo signo de insuficiencia respiratoria o encefalopatía hepática moderada-severa. Para el manejo del síndrome de distrés respiratorio agudo se recomienda utilizar volúmenes corrientes bajos (5-8 ml/Kg) con PEEP elevadas y FiO_2 bajas pero suficientes para evitar la hipoxia, aunque en niños con *síndrome de distrés respiratorio* (SDRA) se permite una leve hipercapnia e hipoxemia, estas recomendaciones no se deben aplicar en paciente con PIC elevadas⁸⁰.

Convulsiones

No se debe realizar tratamiento profiláctico para las crisis convulsivas pues no mejoran la supervivencia ni es efectivo sobre el edema cerebral²⁷. Solamente deben tratarse si aparecen y en esos casos inicialmente se suele utilizar la fenitoína, evitando las benzodiazepinas (salvo en casos muy refractarios). En caso de EH grado 3-4 con presencia de convulsiones se recomienda la monitorización continua electroencefalográfica para un mejor control de las crisis⁸¹ o la monitorización invasiva de la PIC^{1,70}.

Prevención y tratamiento de las infecciones

Es muy controvertida la utilización de profilaxis antibiótica y no está recomendado su uso rutinario pues el estudio de Karvellas⁸² en adultos no ha demostrado que su uso profiláctico mejore el pronóstico aunque si disminuye la incidencia de infecciones. Aun así hay algunos centros que dependiendo de su experiencia y la incidencia de infecciones nosocomiales utilizan profilaxis antibiótica de amplio espectro como cefalosporinas de 3ª generación como la cefotaxima, vancomicina y anfotericina B liposomal^{14,29}.

Sí que debe monitorizarse continuamente los parámetros analíticos y clínicos de infección, así como recoger cultivos seriados (hemocultivo, urocultivo, cultivo de secreciones respiratorias) en caso de sospecha de infección. Los agentes etiológicos más frecuentes son los cocos gram positivos, aunque tampoco son raras las infecciones por hongos que pueden llegar a suponer hasta un tercio de las infecciones⁸³. Ante la primera sospecha de infección se debe iniciar antibioterapia de amplio espectro (cefalosporinas de 3ª generación más vancomicina) y si no mejora deben asociarse anti-

fúngicos (fluconazol o anfotericina B si hay fallo renal); en neonatos y lactantes, por el riesgo de infecciones por virus de la familia del herpes, deben asociarse también antivíricos como el aciclovir.

Tratamiento de la encefalopatía hepática y el edema cerebral

El objetivo del tratamiento del edema cerebral debe ser mantener una PIC menor de 20-26 mmHg^{1,65,84} y una presión de perfusión cerebral mayor de 50 mmHg en niños menores de 4 años, mayor de 55 entre 4 y 10 años y mayor de 60 en niños mayores de 10 años⁸⁴, evitando así la aparición de fenómenos isquémicos y disminuyendo la retroalimentación causante del edema cerebral.

Desde el primer momento del ingreso de un paciente con FHA se deben de tomar una serie de medidas conservadoras que aun siendo poco agresivas pueden ayudar a prevenir la aparición de la EH, y que además también son las primeras que deberíamos tomar para tratar las primeras fases del edema y EH^{22,44}. Estas medidas comprenden:

- Ambiente tranquilo sin ruidos ni movilizaciones bruscas, evitando manipulaciones y aspiraciones frecuentes.
- Colocar la cabeza del enfermo en posición neutra a 30°.
- Analgesia adecuada.
- Disminuir la presión intratorácica: drenar derrames y neumotórax, disminuir PEEP.
- Disminuir la presión intraabdominal: drenar ascitis, sonda orogástrica abierta, evacuación intestinal frecuente.
- Mantener normotermia (la hipertermia aumenta la PIC²⁷), normoglucemia, un adecuado balance hidroelectrolítico, tensiones arteriales normales para la edad del paciente y hematocrito mayor de 21% con hemoglobina mayor de 12 g/dl⁷⁴.
- Profilaxis con omeprazol o ranitidina para evitar el sangrado digestivo.
- Evitar utilizar fármacos que aumenten la concentración de amonio y la PIC como valproato, benzodiazepinas, ácido acetil salicílico, triglicéridos de cadena media y corticoides.
- Tratar otros problemas que aumentan la hiperamonemia como la sepsis, hipotensión arterial, sangrados gastrointestinales, fallo renal, hipoglucemia o alteraciones hidroelectrolíticas⁴.

Debe evitarse la sedación en el paciente con FHA para así poder valorar la evolución neurológica, pero ante signos de encefalopatía grado 3-4 se debe intubar al paciente y conectarlo a ventilación mecánica para mantener una correcta presión arterial de O_2 y CO_2 , por lo que será necesaria su sedoanalgesia. Para la sedoanalgesia debe intentar evitarse la utilización de benzodiazepinas porque pueden empeorar la EH al aumentar la expresión de la neurotransmisión GABA, por ello es mejor utilizar para periodos cortos el propofol, que es capaz de disminuir la PIC y ofrecer cierta neuroprotección, o los opioides (fentanilo, remifen-

Tabla 13. Niveles de tratamiento de la EH (elaboración propia).

Medidas 1º nivel	Medidas conservadoras Intubación traqueal y sedoanalgesia Normalización de constantes Tratamiento de complicaciones Restricción del aporte de proteínas
Medidas 2º nivel	Suero hipertónico o manitol Tratamiento de hiperamonemia: antibióticos, lactulosa, LOLA, fenilbutirato Hiperventilación transitoria
Medidas 3º nivel	Coma barbitúrico Craniectomía descompresiva Drenaje de LCR
No indicadas	Corticoides Hipotermia Sedación (salvo necesidad de intubación)

tanilo) en sedaciones de mayor duración o si es necesario un mayor grado de analgesia⁶⁵. Si es preciso el bloqueo neuromuscular para una mejor adaptación a la ventilación mecánica se debe evitar el uso de vecuronio y rocuronio que tienen metabolismo hepático y en su lugar utilizar atracurio o cisatracurio⁷⁷.

En el caso de aparición de síntomas de EH se debe disminuir la ingesta de proteínas a menos de 0.5-1 ó 2 g/Kg/d según el grado de encefalopatía²². Sobre todo intentaremos evitar aquellas proteínas que más aumentan el amonio como la glutamina y en menor medida la metionina y los aminoácidos aromáticos: Fenilalanina, triptófano, tirosina e histidina.

En la HTIC secundaria a EH y FHA la utilización de corticoides no tiene ningún efecto terapéutico²⁷. La hipotermia moderada, entendida por tal el enfriamiento corporal a 32-33 °C durante 24-48h y el posterior recalentamiento progresivo, según los primeros estudios parecía tener ciertos beneficios al mejorar la regulación del flujo sanguíneo cerebral⁸⁵, sin embargo en los recientes estudios randomizados no parecen confirmarse dichos beneficios⁸⁶ y por tanto las recomendaciones actuales desaconsejan su uso⁴.

La intubación precoz ante los primeros indicios de EH moderada-severa para mantener normocapnia (PaCO₂ 35-38 mmHg) y saturaciones de oxígeno mayores del 90% (PaO₂ >80 mmHg) puede enlentecer la progresión de la EH. No se ha demostrado que la hipercapnia mejore el edema cerebral por lo que actualmente se prefieren mantener un PaCO₂ dentro de los límites normales. Sin embargo, ante un ascenso brusco de la PIC la hiperventilación para conseguir una PaCO₂ de 30-35 puede compensar inicialmente esta HTIC y evitar el enclavamiento^{4,65}. La hipocapnia produce vasoconstricción cerebral y disminución de la PIC, la hiperventilación puede disminuir la PIC hasta un 25% en los primeros minutos⁸⁷, pero no tiene efectividad a largo plazo y no se debe disminuir la PaCO₂ por debajo de 30 mmHg pues una vasoconstricción severa podría provocar hipoxia a nivel del sistema nervioso central.

En pacientes con EH grado 3-4 o amonio >150 mmol/L el mantenimiento de una natremia entre 145-155 mEq/l ha demostrado que mejora el edema y disminuye la HTIC^{50,88}, por lo que se utilizarán sueros hipertónicos IV entre el 3% y 23% para mantener dichos valores. El tratamiento más habitual con suero hipertónico al 3% se inicia con la administración de un bolo de 6.5-10 ml/Kg para luego mantener una perfusión continua a 0.1-1 ml/Kg/h.

Por otro lado el manitol es el mejor fármaco del que disponemos actualmente para disminuir el edema cerebral⁸⁸ y en diversos estudios ha demostrado aumentar la supervivencia con unos resultados similares a los obtenidos con la consecución de la hipernatremia, sin embargo no existen evidencias claras de su efectividad en pediatría. Está indicado ante PIC mayores de 25 mmHg²⁷, su efecto comienza a aparecer a los 15 minutos y se mantiene durante 2-6 horas, por lo que puede repetirse la dosis hasta conseguir una osmolaridad plasmática de 300-320 mOsm/kg.

En casos de HTIC severa y refractaria a todas las medidas anteriores se puede inducir un coma barbitúrico con pentotal sódico, pues estos fármacos también producen vasoconstricción cerebral y ayudan a bajar la PIC a la vez que disminuyen el metabolismo cerebral y el consumo de oxígeno^{22,27}, teniendo especial cuidado en el control de la hipotensión que puede aparecer tras la administración del primer bolo de barbitúrico²⁷. El drenaje de 10-15ml de líquido cefalorraquídeo a través de un catéter intraventricular de medición de PIC puede ser una medida de urgencia ante el riesgo de enclavamiento en un paciente con monitorización invasiva de PIC e HTIC severa¹.

Para tratar la hiperamonemia⁶ en situaciones de hiperamonemia leve con niveles menores de 150 µmol/l se utilizarán fármacos estimulantes del ciclo de la urea, laxantes o antibióticos para descontaminación intestinal por vía oral; si la hiperamonemia se mantiene en niveles entre 150-350 µmol/l además habrá que añadir quelantes del amonio como el fenilbutirato/fenilacetato o el benzoato sódico; en casos severos (mayor de 300-350 µmol/l) sin respuesta a los tratamientos farmacológicos previos debe valorarse el uso de hemofiltración o sistemas de depuración extrahepática.

Los fármacos estimulantes del ciclo de la urea como la L-arginina, L-ornitina-L-aspartato (LOLA), L-ornitina-fenilacetato o el N-carbamil-glutamato. LOLA funcionan como sustratos dentro del ciclo de la urea y ayudan a remover el amonio del torrente sanguíneo creando otros compuestos nitrogenados no tóxicos a nivel muscular²⁷, por ejemplo, la L-ornitina-fenilacetato disminuye la concentración de amonio al inducir la síntesis de glutamina²⁷. Su uso ha demostrado su utilidad para disminuir el amonio en adultos pero no existe evidencia en niños⁷⁴.

El mecanismo de acción del fenilbutirato consiste en una hidrólisis por encima pancreáticas que liberan moléculas de ácido fenilbutírico que se conjugan con la glutamina en el hígado para formar moléculas de fenilacetil-glutamina que puede ser excretada por el riñón, incorporando así una nueva vía de eliminación del amonio⁵². Su utilización en pacientes adultos cirróticos ayuda a disminuir los niveles de amonio⁹⁰, pero no hay estudios suficientes en niños.

Si son especialmente útiles en algunos trastornos del ciclo de la urea como la OTCD donde forman parte del metabolismo intermediario y se plantean como parte principal del tratamiento.

Los disacáridos no absorbibles (lactulosa y lactitol) también pueden disminuir la producción de amonio intestinal mediante la acidificación del colon con la consiguiente conversión del NH_3 en NH_4 que es menos absorbible en la luz intestinal⁹¹, la interferencia con la captación de glutamina (que luego metabolizaría y formaría amonio), inhibición del crecimiento de bacterias colónicas productoras de amonio y el movimiento del amonio de la circulación portal hacia el colon para ser eliminado mediante su efecto laxante⁵². Los estudios de eficacia y seguridad son claramente positivos en adultos cirróticos, especialmente en aquellos con sangrado gastrointestinal⁹², con una mejoría de los síntomas de la EH en cerca del 70% de los pacientes tratados⁵². Suelen utilizarse por vía oral y titularse para producir 3-5 deposiciones diarias semiblandas, aunque también se puede usar lactulosa vía rectal cuando no se tolera la vía oral⁵². Los efectos beneficiosos de estos fármacos se han demostrado en adultos pero no en niños, pero dado que son relativamente inocuos y su utilidad podría ser relativamente alta es muy frecuente utilizarlos en la edad pediátrica.

La rifaximina, vancomicina y metronidazol son antibióticos de baja absorción intestinal que han sido utilizados clásicamente por vía oral o SNG para la descontaminación intestinal, anteriormente también se utilizaba la neomicina pero ha dejado de usarse por ser nefrotóxica²⁷. Se ha comprobado un efecto beneficioso en pacientes con EH secundaria a cirrosis, pues estos pacientes presentan una disbiosis intestinal con una flora rica en coliformes que son bacterias productoras de ureasa y por tanto generadoras de sustancias nitrogenadas como el amonio. Su utilidad en adultos al disminuir el amonio y mejorar los síntomas está claramente demostrada^{56,93}, incluso parece ser que la rifaximina tiene un efecto ligeramente más rápido y con menos efectos secundarios que la lactulosa aunque sin diferencias claramente significativas⁹³. El problema, como siempre, es que no hay suficientes estudios en niños para recomendarlos de forma rutinaria.

La utilización de sistemas de soporte hepático extracorpóreo no aumenta la supervivencia por sí mismo sino como puente para mantener al paciente en las mejores condiciones posibles hasta la llegada del TH, por lo tanto no deben de utilizarse de forma aislada sino dentro de un proceso de transición o mantenimiento hacia el TH. El funcionamiento general consiste en un sistema de depuración extrahepático mediante una diálisis por albumina que es capaz de remover del torrente sanguíneo las toxinas solubles y las unidas a proteínas, reduciendo así la toxicidad⁷. Los efectos generales son mejorar la colestasis, la EH, la disfunción hemodinámica, la hipertensión portal y la hipertensión intracraneal⁶⁵. Existen múltiples estudios en pacientes que demuestran los efectos anteriormente descritos, sin embargo en niños los estudios son mucho menores, más heterogéneos y con un número bajo de paciente, pero ante la evidencia de estos beneficios y la buena tolerabilidad debería aconsejarse su uso en aquellos niños en casos avanzados y a la espera de recibir un TH²².

No existen una serie de indicaciones claras para su uso, solo algunas recomendaciones de instituciones científicas como las del consenso mejicano para el tratamiento del FHA en niños publicado por Reyes et al, estas indicaciones son⁶⁵:

- Indicaciones absolutas:
 - Presencia de EH de grado 3 o 4
 - Bilirrubina mayor de 14 mg/dl
 - INR mayor de 3.5
 - Disfunción primaria de injerto hepático
- Como indicaciones relativas, a valorar junto con otras circunstancias o complicaciones, nos encontramos:
 - EH grado 2
 - Síndromes hepatorenal y hepatopulmonar
 - Cardiopatía y descompensación hemodinámica de difícil control
 - Hiperamoniemia
 - Aumento progresivo de la presión intracraneal.

Existen varios métodos o sistemas actualmente comercializados para realizar el proceso de hemofiltración:

- *Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)*: Es un sistema de hemodiafiltración extracorpórea a base de 3 filtros de menos de 60KDa (un primero de carbón activado, otro de resina sintética y un último de resina de intercambio catiónico) que disocia la albumina plasmática de las sustancias unidas a ella y posteriormente pasa el plasma por un dializado de albumina en contracorriente que permite retirar del torrente sanguíneo estas moléculas tóxicas hidrosolubles⁹⁴. Está contraindicado en casos de coagulopatía grave con sangrado activo, coagulación intravascular diseminada con INR > 2.3, trombopenia menor de 50.000 o shock refractario a catecolaminas y volumen⁴⁴, pues el recambio plasmático producido por el MARS aumenta el riesgo de sangrado e hipotensión⁹⁴.
- *Plasma Separation, Absorption and Dialysis System (Prometheus)*: Es otro sistema similar al MARS y que consisten la separación fraccionada del plasma y la adsorción de moléculas tóxicas. Es más eficaz que el MARS en remover bilirrubina y urea pero que también produce mayor alteración hemodinámica⁷.
- Un tercer sistema a utilizar puede ser la plasmaféresis con hemodiálisis: Sobre todo es útil en niños con coagulopatía no controlada, trombopenia y riesgo alto de sangrado en los cuales el MARS está contraindicado⁴². También es de utilidad en la enfermedad de Wilson donde ayuda a disminuir los valores del cobre sanguíneo a la espera de un TH⁹⁵.

Tratamiento etiológico

Puesto que los tratamientos específicos ya han sido discutidos en el epígrafe de "MÚLTIPLES CAUSAS", aquí solamen-

te se realizar un breve recordatorio de los fármacos a utilizar según cada causa en concreto. Las dosis de los fármacos se encuentran recogidas en el ANEXO 2.

- Intoxicación por paracetamol: Infusión de N-acetilcisteína con dosis de carga en 90 minutos y luego dosis de mantenimiento en los siguientes 2-5 días. Se ha comprobado que la evolución del paciente será mejor a menor tiempo transcurrido entre la intoxicación y la administración del antídoto.
- Hepatitis autoinmune: Bolo de corticoides (metilprednisolona) durante 1-2 semanas y luego descender a dosis de mantenimiento de forma progresiva, si la respuesta es buena se iniciará tratamiento con inmunosupresores²⁷. La mayoría de hepatitis autoinmune de debut como FHA no responden bien al tratamiento corticoideo y necesitan un TH^{1,22}. Es conveniente asociar tratamiento oral con cotrimoxazol como profilaxis de la neumonía por *Pneumocistis jirovecii*¹⁴.
- VHB: Se suele utilizar la asociación de lamivudina con tenofovir o adefovir, aunque su eficacia no ha sido probada²⁷. Es frecuente que requieran TH.
- VHS, VVZ: Aciclovir a dosis altas hasta que se negativice la PCR. Algunas autores^{14,25} abogan por el uso de aciclovir en todos los neonatos con FHA hasta que se descarte la enfermedad herpética.
- Tirosinemia I: Nitisinona (también denominada NTBC o 2-(2-nitro-4-trifluoromebibenzoil)-1-3-ciclohexanediona) y restricción dietética de tirosina y fenilalanina.
- Hemocromatosis neonatal: Exanguinotransfusión del doble de la volemia e infusión IV de inmunoglobulina humana inespecífica.
- Wilson: En general los pacientes con Wilson que debutan como un FHA son subsidiarios de un TH, siendo su supervivencia sin él prácticamente nula, pudiendo utilizarse los sistemas de soporte hepático extracorpóreo como puente hasta la consecución de un órgano donante. Es controvertida el inicio de tratamiento quelante con D-penicilamina, pues su efectividad es escasa en este momento y además existe un alto riesgo de hipersensibilidad, motivo por el cual algunos protocolos lo desaconsejan^{65,27}.
- Linfocitosis hemofagocítica: Inmunoglobulina humana inespecífica, corticoides e inmunosupresores para detener la cascada inflamatoria y posteriormente trasplante de médula ósea.
- Galactosemia: Dieta sin lactosa
- Intolerancia hereditaria a la fructosa: Dieta sin fructosa ni sacarosa.
- Intoxicación por amanita phalloides: Disminución de la absorción con lavado gástrico y carbón activado vegetal vía oral; quelantes como la penicilina G, silibinina o hemofiltración con MARS
- Síndrome de Budd-Chiari: Intervención quirúrgica para derivación porto sistémica transyugular intrahepática.

- FHA de causa desconocida: Algunos autores abogan por la utilización de la N-acetilcisteína a las mismas dosis que ante una intoxicación por paracetamol^{62,77} mientras otros descartan su uso indiscriminado²¹, siendo por tanto necesarios más estudios para valorar su utilidad en estos casos, aunque en el más reciente estudio doble ciego de Squires⁹⁶ donde se comparan niños con FHA no secundario a paracetamol tratados o no con NAC se observó que no había diferencias en cuanto al pronóstico y la supervivencia a un año, motivo por el cual desaconsejan su utilización en FHA de origen incierto.

Por otro lado hay estudios anatomopatológicos que parecen sugerir que algunos fallos hepáticos de causa indeterminada se deben a una alteración de la regulación autoinmune, y por tanto podrían beneficiarse de un tratamiento corticoideo. El tratamiento con corticoides también podría aplicarse a niños que no llegan a cumplir criterios de linfocitosis hemofagocítica pero que reúnen algunos de sus criterios (especialmente el ascenso marcado del receptor soluble de IL2) y hagan sospechar de una alteración de la regulación inmunológica⁹⁷.

Trasplante hepático

Con el desarrollo del TH ha mejorado considerablemente el pronóstico de los pacientes, niños y adultos, con FHA. Lo más difícil en el momento actual es discernir que pacientes son candidatos a TH y cuales pueden conseguir una recuperación espontánea, más aún teniendo en cuenta que en muchos casos la etiología del cuadro es aún desconocida en el momento de tomar tal decisión.

La indicación y prioridad la debe valorar la propia Unidad de Trasplante del hospital donde se encuentre, aunque luego será el centro coordinador de cada país el que finalmente apruebe y supervise dicho trasplante. La urgencia cero se establece cuando hay un riesgo inminente de muerte si no se recibe un TH en un corto plazo de tiempo, lo cual sucede ante la indicación de TH por FHA, ello implica situarse en el número 1 a nivel nacional para donante de cadáver.

No existen unos estándares universalmente aceptados para la indicación del TH en el caso del FHA, por lo que la decisión debe tomarla un equipo experimentado en base a la variación a lo largo del tiempo de los datos clínicos, analíticos y etiológicos. Generalmente los pacientes que más posibilidad tiene de recibir un TH son aquellos casos de etiología desconocida y en los que se produce un empeoramiento progresivo de la función hepática y/o cerebral. Un factor importante a la hora de elegir el momento del TH es la presencia de encefalopatía, pues una de las variables más importante de supervivencia de la persona sometida a TH es la presencia o no de lesiones encefálicas severas en el momento de la intervención.

Existen diversos estudios realizados en distintos hospitales que han intentado estandarizar la indicación de TH en relación al riesgo de mala evolución si este no se realiza. Entre ellos contamos con los criterios del *King's College Hospital* (KCH)⁹⁸, los de Clichy⁹⁹ o el *Liver Injury Unit Score* o LIU¹⁰⁰ (ANEXO 4).

En el estudio de 1989 de O'Grady, del cual se extrajeron los criterios del KHC, se estudiaron un total de 588 pacientes que fueron divididos en dos grupos, los que presentaban un FHA debido a intoxicación por paracetamol y los que tenían otra causa distinta, por ello los criterios de gravedad y sus resultados varían según estas dos etiologías⁹⁸. Estos criterios definen a pacientes con un riesgo mayor del 95% de fallecer si no reciben un TH. En el grupo de paciente con FHA secundario a intoxicación por paracetamol la sensibilidad de los criterios era del 69% y la especificidad del 92-95%, bajando esta última al 82% en los FHA de causa distinta a la intoxicación por paracetamol. En el trabajo de Ciocca¹⁰¹ los resultados fueron muy similares y presentaron un alto valor predictivo tanto positivo como negativo para predecir mortalidad e indicar un TH, del 96-95% y 82% respectivamente.

En el estudio de O'Grady, y también en los estudios que llevaron a la creación de los criterios de LIU y Clichy, las cohortes se dividieron en dos ramas, una para los pacientes que sobrevivieron con su hígado autólogo y otra para los fallecidos y trasplantados, dando a suponer que estos últimos habrían fallecido de no recibir un TH. Pero en realidad dentro de los pacientes trasplantados habría unos que sí que habrían fallecido de no recibir el TH y otros que habrían podido sobrevivir con su hígado propio. Por ello cuando se analizan los datos dividiendo a la cohorte en 3 ramas: Muertos, trasplantados y supervivientes sin trasplante no se han podido validar sus resultados^{102,103}.

En un estudio prospectivo multicéntrico observacional se intentó validar los criterios del KHC en los casos de FHA no asociado a paracetamol¹⁰², y tras usar un análisis de regresión para recalcular los parámetros según los resultados obtenidos en dicho estudio junto con el estudio original se llegó a la conclusión de que el valor predictivo positivo era de solo el 50% aunque el valor predictivo negativo llegaba hasta el 92%. Este bajo valor predictivo positivo nos indica que la mitad de los niños que cumplen estos criterios corren el riesgo de recibir un TH innecesario²².

Otro trabajo¹⁰³ que evalúa la eficacia de score de LIU demostró que su utilización presenta una fuerte fuerza predictiva sobre la supervivencia sin TH y la eventualidad de recibir un TH, siendo menos efectivo para predecir el riesgo de muerte (y por tanto la necesidad de TH), siendo su eficacia aún menor en niños por debajo de los 6 meses.

Los criterios de Clichy⁹⁹ (1986) se basan en el valor del factor V, la edad y la presencia de encefalopatía severa. Presenta según el estudio inicia un valor predictivo positivo de 82% y un valor predictivo negativo de 98%, sin embargo, al igual que ocurre con los otros scores, estudios posteriores han mostrado que en realidad tiene una menor precisión.

Todos estos datos nos indican que en general estos scores tienen un alto valor predictivo negativo alto y por tanto pueden ser útiles para proseguir medidas conservadoras en niños con puntuaciones bajas y no meterlos de una forma precipitada en lista de trasplante hepático, pero debido a su baja sensibilidad y valor predictivo positivo no deberían utilizarse como indicadores de TH, evitándonos así trasplantes innecesarios.

Actualmente se están investigando, con unos resultados preliminares prometedores, otros modelos dinámicos donde evaluar distintos parámetros a lo largo del tiempo y según sus variaciones hacer una predicción más precisa del riesgo de muerte y por tanto de la necesidad de trasplante⁴.

Puesto que no tenemos unos criterios claros para concluir unas indicaciones precisas de cuando realizar el TH, las diversas sociedades científicas aconsejan una serie de indicadores (ANEXO 4) cuya efectividad no está probada. Prueba de ello es la variabilidad en los valores numéricos de estos criterios, como por ejemplo que la SLAGHNP valora el TH con hiperbilirrubinemia por encima de 23mg/dl²¹ mientras el consenso mejicano de Reyes et al⁶⁵ propone un valor de 14 y la EASL²⁶ por encima de 17.6; o un INR mayor de 4 para la EASL²⁶ y mayor de 6.5 para el consenso mejicano⁶⁵.

Otro sistema de puntuación usado desde de 2006 y con una funcionalidad distinta es el puntaje PELD o *Pediatric End-stage Liver Disease*¹⁰⁴ (ANEXO 4), que evalúa la probabilidad de fallecimiento del paciente en los siguientes 3 meses mientras se encuentra en lista de espera de recibir un TH, y que por tanto se utiliza para establecer unas normas para priorizar el acceso al órgano y evitar este tipo de muertes en pacientes en urgencia 0 para TH.

El TH puede estar contraindicado hasta en el 11-20% de los casos²². Al igual que las indicaciones para su indicación todavía no están claras, parece que si hay un acuerdo mayoritario para cuáles son sus contraindicaciones:

- Contraindicaciones absolutas^{44,65}:
 - Sepsis no controlada
 - Fallo multiorgánico
 - Hipertensión portopulmonar severa
 - Daño neurológico irreversible con HTIC no controlada, manifestado como edema cerebral severo en el TAC con clínica de EH grado 3-4.
 - Algunas enfermedades no son candidatas a TH por no mejorar su evolución, entre ellas se encuentran por ejemplo la enfermedad de Wolman, de Niemann-Pick tipo C, de Gaucher, síndrome de Reye, las enfermedades neoplásicas y la mayoría de las enfermedades mitocondriales, sobre todo aquellas con afectación neurológica.
- Contraindicaciones relativas⁴⁴:
 - Trombosis portal
 - Shunt meso-cava
 - Afectación severa de otro órgano
 - Linfocitosis hemofagocítica
 - Algunas enfermedades mitocondriales con afectación hepática exclusiva sí podrían ser valoradas para recibir un TH²².
 - Enfermedad extrahepática previa con mal control

Actualmente, las terapias medicas intensivas en la enfermedad de Wilson y la hepatitis autoinmune que debutan con FHA, han disminuido la necesidad de trasplante en estas 2 enfermedades^{105,106}, las cuales anteriormente requerían de trasplante casi en el 100% de los casos.

Otros tratamientos relacionados con el TH son⁷:

- TH de donante vivo relacionado
- Split liver: Donación de un lóbulo hepático de cadáver, pudiendo por tanto haber 2 receptores con un solo donante.
- Trasplante de hepatocitos: Consistente en la embolización intraportal de hepatocitos de un hígado de cadáver sano convenientemente tratado.
- Hígado bioartificial: Es una combinación de filtros de diálisis con hepatocitos humanos o porcinos. Es utilizado no como un TH fetén sino como puente a la espera de un hígado para trasplante.
- Trasplante auxiliar ortotópico²²: Consiste en extirpar parte del hígado dañado y trasplantar un hígado reducido en su lugar, en caso de mejoría del hígado remanente autólogo se podría retirar la medicación inmunosupresora y el hígado trasplantado, para así dejar que toda la función hepática la retomara la porción de hígado propio recuperada.

PRONÓSTICO

El FHA es una enfermedad dinámica con una rápida e imprevisible evolución donde el niño puede fallecer en el corto plazo de unos pocos días o varios meses. Antes de la aparición del TH la mortalidad general era del 70-95%¹, aunque con la llegada de dicha técnica y otros avances en el tratamiento médico la supervivencia ha aumentado hasta el 31-36% en niños no trasplantados y 55-60% en los que recibieron un TH²².

En los años 90 la supervivencia era del 24-54%, mientras que actualmente con los tratamientos intensivos pediátricos, la aparición de terapias de soporte hepático (MARS y similares) y la mejora en las técnicas y preparación para el TH la supervivencia llega hasta cerca del 80%⁴⁴.

La supervivencia de los pacientes con FHA depende principalmente de la causa de este. Entendemos como recuperación espontánea la recuperación *ad integrum* sin necesidad de TH después de 3 semanas, en un estudio multicéntricos en adultos¹⁰⁷ se observó que la mejor tasa de recuperación espontánea la presentaban los FHA secundarios a intoxicación por paracetamol (más del 90%), infección por VHA (alrededor del 60%) y shock; mientras que la mortalidad sin trasplante es casi del 100% en el caso de la enfermedad de Wilson. Aunque existen menos datos en niños que en adultos, parece ser que los índices de supervivencia podrían ser bastante similares.

Independientemente de la causa el mejor predictor de supervivencia en el FHA es el TP o su equivalente el INR, según el estudio de Bhaduri¹⁰⁸ la supervivencia en los niños con INR menor de 4 es del 73% mientras que en aquellos con INR mayor de 4 es de solo el 16.6%.

Tabla 14. Factores de mal pronóstico (modificado de referencia 27).

Etiología	Hepatitis No A- No E Hepatitis autoinmune Fármacos distintos al paracetamol Amanita phalloides Enfermedad de Wilson Síndrome de Budd-Chiari Enfermedades mitocondriales Linfocitosis hemofagocítica
Clínica	EH grado 3-4 Disminución brusca del tamaño hepático Síndrome hepato-renal Hipotermia mantenida PaCO ₂ menor de 30 Edad menor de 2 años Fallo multiorgánico Tiempo entre ictericia y EH mayor de 7 días
Clínica	Hiperbilirrubinemia > 20mg/dl Factor V <20% INR >4 Leucocitosis >9000

Dentro de las complicaciones, la aparición de EH es el mayor determinante de la evolución de los niños con FH, aquellos que desarrollan una EH severa grado 4 tienen una supervivencia de solo el 20%²², mientras que en niños sin encefalopatía o con encefalopatía leve es de alrededor del 80%.

Sin embargo, en los lactantes parece que la edad de presentación pueda ser el mejor predictor, siendo la supervivencia en los menores de 3 meses del 59.9% en el trabajo del PALFSG¹⁰³, pero asciende hasta el 79% en los mayores de esa edad, además de que los niños pequeños mueren más en lista de espera de trasplante: 60% de mortalidad en lista de espera en menores de 3 años contra un 33% en mayores de esa edad²².

En los lactantes, debido a las distintas causas de FHA el porcentaje de recuperación espontánea es peor, con solamente un 24%¹⁰⁹. Son de buen pronóstico algunas metabolopatías (galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, tirosinemia) que tiene un tratamiento nutricional específico, por el contrario en las enfermedades mitocondriales la mortalidad es casi del 100% incluso aunque se realice un TH⁷.

Otro dato a tener en cuenta con respecto al FHA en la época lactante es su peor evolución y pronóstico, pues es frecuente que el TH se encuentre contraindicado en muchos casos. Según el estudio del hospital Bicêtre de Francia¹⁹ el trasplante estuvo contraindicado en los lactantes hasta en un 37% de los casos, especialmente debido a la causa originaria del FHA (leucemia, enfermedad mitocondrial, linfocitosis hemofagocítica...), lo cual representa un 65% de las contraindicaciones, seguido por el fallo multiorgánico (22%) y el daño neurológico irreversible (13%).

Otros factores de mal pronóstico del RHA, y por lo tanto en los que hay que valorar precozmente el TH, se exponen en la TABLA 14.

La causa más frecuente de fallecimiento en el FHA es la sobreinfección hasta en el 11-20%²⁷, seguida del fallo multiorgánico y la encefalopatía hepática con edema cerebral y herniación troncular¹⁴.

EL FHA es la causa del 11% de los TH según la United Network for Organ Sharing y del 13% según la base de datos de la base SPLIT (*Studies of Pediatric Liver Transplantation Research*)¹¹⁰, con una supervivencia al año del 74%¹¹⁰, algo peor que en las enfermedades crónicas que precisan de TH cuya supervivencia es del 88.2%. Sin embargo en los últimos años la realización de TH por FHA ha decaído debido a una más ajustada indicación, en la actualidad el TH se realiza en alrededor del 38% de los niños con FHA⁴.

El pronóstico del TH es peor en casos de FHA que en hepatopatías crónicas, con una alta tasa de pérdida del injerto por rechazo y necrosis centrolobulillar y una supervivencia de los pacientes al año del 75-80% y a los 5 años del 60%¹¹¹. Las causas más frecuentes de mortalidad en este grupo de pacientes es la presencia de lesión neurología irreversible en el momento del trasplante. El 15-22% de los pacientes con FHA fallecen mientras esperan un TH de emergencia¹¹².

En los lactantes el resultado del TH es peor que en niños mayores, según el estudio de Sakamoto¹¹³ la supervivencia a los 5 años fue de solo el 25%. Este peor índice de supervivencia se debe por un lado a la idiosincrasia del lactante (sistema inmunológico inmaduro, etiologías diversas...) y por otro a la dificultad técnica (tamaño desproporcionado del injerto, anastomosis de calibre muy pequeño); siendo estas últimas circunstancias parcialmente resolubles gracias a las técnicas de hiperreducción o trasplantes de monosegmentos^{22,44}. Sin embargo la supervivencia después del trasplante y la supervivencia del injerto son muy similares en ambos grupos de edad, 87.8% y 76.1% respectivamente¹¹⁴.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El FHA es una entidad poco frecuente pero de unas consecuencias catastróficas sobre la salud y la vida de un niño previamente sano. Por ello requiere de un rápido reconocimiento para establecer las medidas diagnósticas y terapéuticas más adecuadas para mejorar la supervivencia del paciente.

Su causa todavía sigue siendo desconocida en alrededor del 30-40% de los casos según los diversos estudios. Está claro que debemos seguir investigando para disminuir este gran número de errores de diagnóstico, es de esperar que en los próximos años, con el avance en las pruebas de diagnóstico microbiológico y genético vayamos pudiendo poner nombre a estos FHA hasta ahora idiopáticos. Mientras tanto, ante un caso de FHA pediátrico debemos poner especial énfasis en diagnosticar aquellas enfermedades con un tratamiento específico y que por tanto pueden beneficiarse de este, orientando este diagnóstico por la edad del paciente.

Con la aparición del TH el pronóstico y supervivencia de los niños con FHA ha mejorado drásticamente, aun así sigue siendo muchos los niños que fallecen (alrededor del 20-

30%) o los que precisan un TH. Por ello es importante trasladar inmediatamente al paciente a un hospital de tercer nivel con experiencia en TH pediátrico donde pueda beneficiarse de un abordaje multidisciplinar de la patología. Un buen tratamiento de sostén con corrección de todas las comorbilidades lo más precoz posible y un tratamiento neurointensivo para prevenir y tratar la HTIC y la EH pueden ser esenciales para una recuperación espontánea del hígado.

A nivel del tratamiento todavía son necesarios muchos y nuevos estudios que nos puedan ayudar a:

- Comprobar si las terapias utilizadas en adultos cirróticos (estimulantes del ciclo de la urea, disacáridos no absorbibles, antibióticos de descontaminación intestinal y otros) son útiles en la población pediátrica con FHA.
- Mejorar los sistemas de soporte hepático extracorpóreo con la intención de que llegue el momento en que puedan ser utilizados como una alternativa al TH y no solamente como un puente hacia este.
- Buscar nuevas vías fisiopatológicas que nos ofrezcan nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de sostén del FHA en general y de la EH en particular.

La indicación oportuna de realizar un TH puede salvar la vida del paciente, mientras que establecerlo de forma precipitada puede condenar al niño a precisar terapia inmunosupresora de por vida, o por el contrario, un retraso en su indicación puede hacer que ya este contraindicado y por tanto el niño fallezca. Hemos visto que los sistemas de puntuación utilizados hasta ahora no son buenos predictores de la necesidad de trasplante y de ahí la importancia de crear nuevos scores con mejores valores predictivos positivos y negativos. En la actualidad ya hay en marcha varios estudios para valoraciones clínico-analíticas dinámicas que esperamos puedan ofrecernos unos sistemas más fiables para valorar la indicación del TH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022; 74(1): 138-58.
2. Rodgers JB, Mallory GK, Davidson CS. Massive liver cell necrosis. *Archives Internal Medicine.* 1964;114:9
3. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis.* 1970; 3: 282-98.
4. Squires J, McKiernan P, Squires R. Acute Liver Failure. An Update. *Clin Liver Dis.* 2018; 22: 773-805.
5. Squires RH Jr, Shneider FL, 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: 652-58.
6. Baker A, Alonso ME, Aw MM, et al; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nu-

- trition. Hepatic failure and liver transplant: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39(Supl2): S632-9.
7. Delgado MA, Alvarado F. Fallo hepático agudo. *An Pediatr Contin.* 2008; 6(4): 211-17.
 8. Montrief T, Koymfman A, Long B. Acute liver failure: A review for emergency physicians. *American Journal of Emergency Medicine.* 2019; 37: 329-27.
 9. Kulkarni S, Perez C, Pichardo C, et al. Use of pediatric health information system data base to study the trends in the incidence, management, etiology and outcomes due to pediatric acute liver failure in the United States from 2008 to 2013. *Pediatr Transplant.* 2015; 19: 888-95.
 10. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Sanidad. Madrid. Alerta de hepatitis no A-E aguda grave de causa desconocida en niños menores de 10 años en Reino Unido. Situación en España. Del 22 de abril de 2022 (consultado el día 18 de agosto de 2022). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20220422_InformeAlertaHepatitis.pdf
 11. Newland CD. Acute Liver Failure. *Pediatr Ann.* 2016; 45(12): e433-38.
 12. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Sanidad. Madrid. Hepatitis no A-E aguda grave de causa desconocida en niños menores de 10 años. Situación en España. Del 4 de agosto de 2022 (consultado el día 18 de agosto de 2022). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20220804_InformeAlertaHepatitis.pdf
 13. Lee W, Squires R, Nyberg S, Doo E, Hoofnagle J. Acute Liver Failure: Summary of a Workshop. *Hepatology.* 2008; 47(4): 1401-15.
 14. G. Muñoz Bartolo. Capítulo 105.2. Fallo hepático agudo. En: *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría.* Directores: Guerrero Fernández J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J. 6ª edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Madrid. 2018:1005-15
 15. Narkewicz MR, Horslen S, Hardison RM, et al. A learning collaborative approach increases specificity of diagnosis of acute liver failure in pediatric patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16(11): 1801.e3-10.e3
 16. 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.
 17. Alam S, Lal BB. Metabolic liver diseases presenting as acute liver failure in children. *Indian Pediatr.* 2016; 53: 695-701.
 18. Uribe M, Buckel E, Ferrario M, et al. Epidemiology and result of liver transplantation for acute liver failure in Chile. *Transplant Proc.* 2003;35:2511-2
 19. Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, et al. Acute liver failure in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011; 35:430-7.
 20. Narkewicz MR, Horslen S, Velle SH, et al. Prevalence and significance of autoantibodies in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 210-7.
 21. Larson-Nath C, Vitola BE. Neonatal acute liver failure. *Clin Perinatol.* 2020; 47: 25-39.
 22. Ciocca M, Costaguta A, Cuarterolo 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.
 23. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnosis and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 9:124-31.
 24. Narkewicz MR, Dell Olio D, Karpen SJ, et al. Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement. *J Pediatr.* 2009; 155: 801-806.
 25. Chapin CA, Melin-Aldana H, Kreiger RA, et al. Activated CD8 T-cell hepatitis in children with indeterminate acute liver failure: results from a multicenter cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 71:713-9.
 26. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017; 66: 1047-81.
 27. González Escudero MR, Llorente de la Fuente A, Manzanares López-Manzanares J. Fallo hepático agudo. En: Editores Argüelles Martín F, García Novo MD, Pavón Belinchón P, et al. *Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica aplicada de la SEGHNP.* Editorial Ergón. 2011; pag 551-69.
 28. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics.* 1975; 55(6): 871-76.
 29. Savino F, Lupica MM, Tarasco V, et al. Fulminant hepatitis after 10 days of acetaminophen treatment at recommended dosage in an infant. *Pediatric.* 2011; 127: e494-e497.
 30. Kieslichova E, Frankova S, Protus M, et al. Acute Liver Failure due to Amanita phalloides Poisoning: Therapeutic Approach and Outcome. *Transplantation Proc.* 2018; 50(1): 192-97
 31. Anand AC, Nandi B, Acharya SK, et al. Indian National Association for the study of liver consensus statement on acute liver failure (part 2): management of acute liver failure. *J Clin ExpHepatol.* 2020; 10: 477-517.
 32. Fyfe B, Zaldana F, Liu Ch. The Pathology of Acute Liver Failure. *Clin liver Dis.* 2018; 22: 257-68.

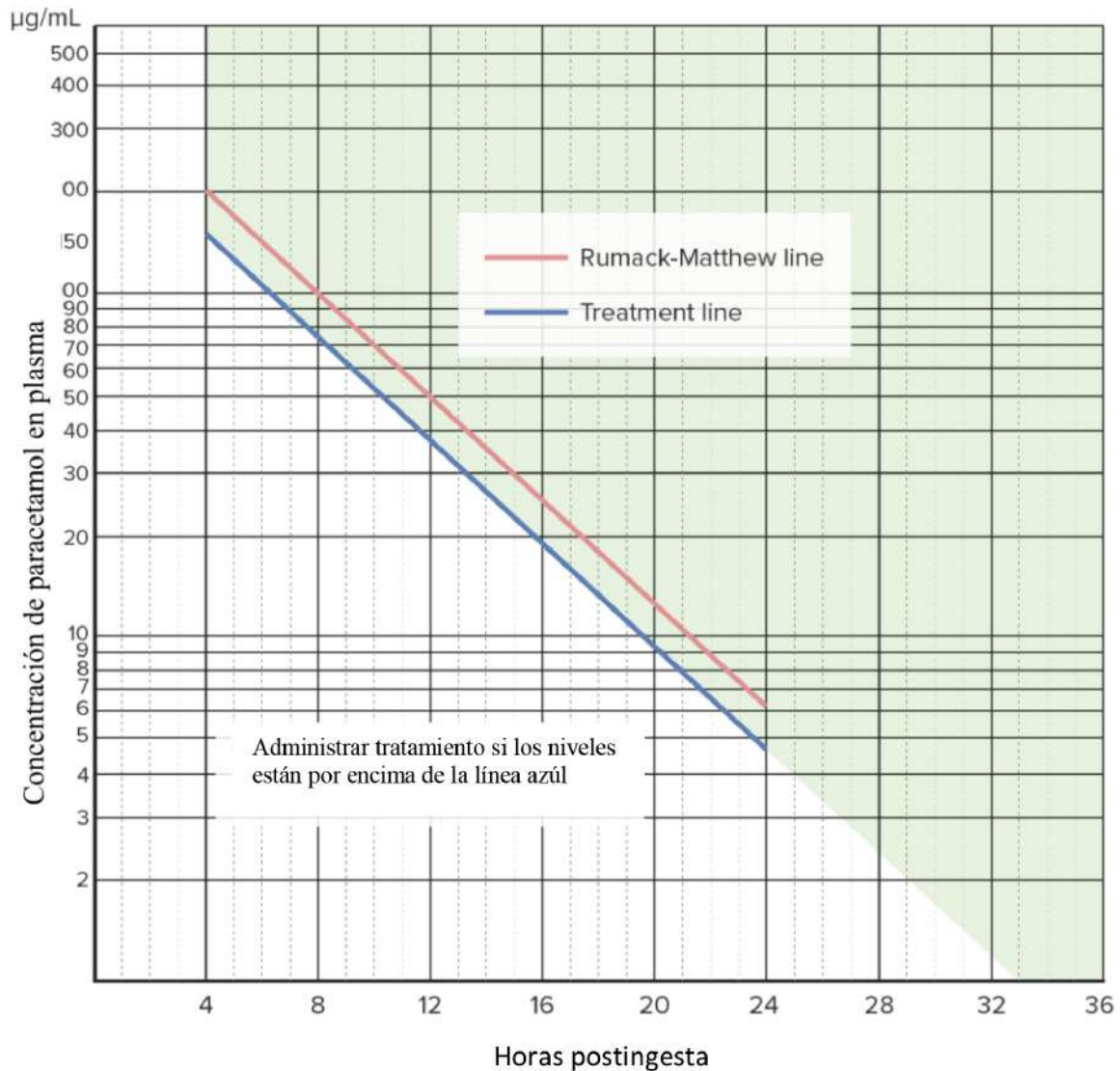
33. Mendizabal M, Marciano S, Videla MG, et al. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: Perspectives from 6 transplant centers in Argentina. *Liver Transplantation*. 2014; 20(4): 483-489
34. Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, et al. Management of hepatitis B virus infection and prevention of hepatitis B virus reactivation in children with acquired immunodeficiencies or undergoing immune suppressive, cytotoxic or biological modifier therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020.; 70:527-38.
35. Oketani M, Uto F, Ido A, et al. Management of hepatitis B virus-related acute liver failure. *Clin J Gastroenterol*. 2014; 7:19-26.
36. Ronan BA, Agrwal N, Carey EJ, et al. Fulminant hepatitis due to human adenovirus. *Infection* 2014; 42:105-11.
37. Gallagher RC, Lam C, Wong D, et al. Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr*. 2014; 164:720.e6-5.e6.
38. Feldman AF, Sokol RJ, Hardison RM, et al. Lactate and lactate: pyruvate ratio in the diagnosis and outcomes of pediatric acute liver failure. *J Pediatr*. 2017; 182:217.e3-22.e3.
39. Chornomydz I, Boyarchuk O, Chornomydz A. Reye (Ray's) syndrome: A problem everyone should remember. *Georg Med News*. 2017; 11: 110-17
40. Haack TB, Staufner C, Köpke MG, et al. Biallelic mutations in NBAS cause recurrent acute liver failure with onset in infancy. *Am J Hum Genet*. 2015; 97:163-9.
41. Nobre S, Grazina M, Silva F, et al. Neonatal liver failure due to deoxyguanosine kinase deficiency. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.
42. Azhar N, Ziraldo C, Barclay D, et al. Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Analysis of serum inflammatory mediators identifies unique dynamic networks associated with death and spontaneous survival in pediatric acute liver failure. *PLoS One*. 2013; 8:e78202.
43. Rodríguez Salas M, Gilbert Pérez JJ, Jiménez Gómez J. Capítulo 50: Fallo hepático agudo. En: *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos*. Autores: López-Herce Did J, Calvo Rey C, Rey Galán C, Rodríguez Núñez A. 5ª edición. Editorial Publimed. Madrid. 2019: 387-92.
44. Correa Flores M, Arribeño Fonseca N. Insuficiencia hepática aguda. En: *Manual de la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos*. Responsables: Emmanuelle Fernandez, Carlos Román. (consultado el día 25 de agosto de 2022). Disponible en: <https://slacip.org/slacip2/3d-flip-book/8-3-insuficiencia-hepatica>
45. Vilar Gómez E, Grá Oramas B, Llanio Navarro R, et al. Bases fisiopatológicas de la insuficiencia hepática aguda. *Rev Cubana Med*. 2004;43:4.
46. Zaccherini G, Weiss E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Reports*. 2021; 3(1): 100-176
47. Opal SM, De Palo VA. Impact of basic research on tomorrow's medicine: Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000; 117:48.
48. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2137-45.
49. Moore JK, Love e, Craig DG, ET AL. Acute kidney injury in acute liver failure: a review, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2013, 7(8): 701-12.
50. Wong F, Blendis L. Hepatology: A century of progress. *Hepatorenal failure*. *Clin Liver Dis*. 2000; 4: 169-97.
51. Michalopoulos GK. Chap 45: Liver Regeneration. En: *Editores Arias IM, Alter HJ, Boyer JL. The Liver: Biology and Pathobiology*. John Wiley & Sons Ltd. Sixth Edition (2020)
52. González Regueiro JA, Higuera de la Tijera MF, Moreno Alcántara R, et al. Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática. *Rev Gastro Mex*. 2019; 84(2): 195-203.
53. Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation on cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatology*. 2015; 62: 437-47.
54. Milena Cardenas A, Ortiz Rivera CJ, Correa RA. Falla hepática aguda en pediatría. *Rev Chil Pediatr*. 2020; 91(3)
55. Bernal W, Hall C, Karvellas DJ, et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology*. 2007; 46: 1844-52.
56. Wijdicks EF. Hepatic encephalopathy. *N Engl H Med*. 2016; 375(17): 1660-70.
57. Mendes P, Nogueira R, Oliveira M, et al. Cerebral hemodynamic and metabolic changes in fulminant hepatic failure. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2017; 75(7): 470-76.
58. Macías Rodríguez RU, Duarte Rojo A, Cantú Brito C, et al. Cerebral haemodynamics in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Liver Int*. 2015; 35:344-52.
59. Baris Z, Temizel S, Uslu N, et al. Acute liver failure in children: 20 year experience. *Turk J Gastroenterol*. 2012; 23(2): 127-34.
60. Squires R. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis*. 2008;28(2):153-66.
61. Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalsky B, et al. Acute Liver Failure Study Group. Bleeding complications in acute liver failure. *Hepatology*. 2018; 67: 1931-42
62. Rauff B, Idrees M, Shah SA, et al. Hepatitis associated aplastic anemia: a review. *Virology*. 2011; 8:87.
63. Moore JK, Love E, Craig DG, et al. Acute Kidney injury in acute liver failure: a review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 7: 701-12.

64. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, et al. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Car Med.* 2010; 38: 933-39.
65. Reyes Cerecedo A, Flores Calderón J, Villaris Keever MA, et al. Consenso para el manejo de la falla hepática aguda en pediatría. *Rev Mex Pediatr.* 2017; 84(3): 120-8.
66. Hudak, A, Peng L, Márquez de la Plata C, et al. Cytotoxic and vasogenic cerebral oedema in traumatic brain injury: assessment with FLAIR and DWI imaging. *Brain Inj.* 2014; 28: 1602-09.
67. Zellos A, Debray D, Indolfi G, et al. Proceedings of ESPGHAN Monothematic Conference 2020: "Acute Liver Failure in Children: Diagnosis and Initial Management. *JPGN.* 2020; 74(3): 45-56.
68. Williams H, McKiernan P, Kelly D, et al. Magnetic resonance imaging in neonatal hemochromatosis – are we there yet? *Liver Transpl.* 2006; 12: 1725.
69. Kamat P, Kunde S, Vos M, et al. Invasive intracranial pressure monitoring is a useful adjunct in the management of severe hepatic encephalopathy associated with pediatric acute liver failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2012; 13: e33-e38.
70. Maloney PR, Mallory GW, Atkinson JL, et al. Intracranial pressure monitoring in acute liver failure: institutional case series. *Neurocrit Care.* 2015; 25(1): 86-93
71. Rajajee V, Williamson CA, Fontana RJ, et al. Noninvasive intracranial pressure assessment in acute liver failure. *Neurocrit Care.* 2018; 29: 280-90.
72. Guidance for diagnostic testing of cases with severe acute hepatitis of unknown aetiology in children. 25 May 2022. Stockholm: ECDC; 2022
73. Almeida P, Schreiber RA, Liang J, et al. Clinical Characteristics and Complications of Pediatric Liver Biopsy: A Single Centre Experience. *Ann Hepatol.* 2017; 16(5): 797-801.
74. Squires RH, Ng V, Romero R, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology.* 2014; 60(1): 362-398
75. Thiessen SE, Vanhorebeek I, Derese I, et al. FGF21 Response to Critical Illness: Effect of blood glucose control and relation with cellular stress and survival. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 1319-27
76. Marik PE, Gayowski T, Starzl TE, et al. The Hepatoadrenal Syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med.* 2005; 33: 1254-59.
77. Schilsky ML, Honiden S, Arnott L, et al. ICU management of acute liver failure. *Clin Chest Med.* 2009; 30(1): 71-87, viii.
78. Argo CK, Balogun RA. Blood products, volume control and renal support in the coagulopathy of liver disease. *Clin Liver Dis.* 2009; 13(1): 73-85.
79. Krisl JC, Meadows HE, Greenberg CS, et al. Clinical usefulness of recombinant activated factor VII in patients with liver failure undergoing invasive procedures. *Ann Pharmacother.* 2011; 45(11): 1433-8.
80. Rimensberger RC, Cheifetz IM. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16(5): S51-60.
81. Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29(9): 1612-21.
82. Karvellas CK, Cavazos J, Battenhouse H, et al. Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(11): 1942-49.
83. Salmeron J, Tito L, Rimola A, et al. Selective intestinal decontamination in the prevention of bacterial infection in patients with acute liver failure. *J Hepatol.* 1992; 14: 280-5.
84. Stevens RD, Shoykhet M, Cadena R. Emergency neurological life support: intracranial hypertension and herniation. *Neurocrit Care.* 2015; 23(Suppl 2): S76-82.
85. Castillo L, Pérez C, Ruiz C, et al. Intravascular hypothermia for the management of intracranial hypertension in acute liver failure; case report. *Rev Me Chil.* 2009; 137: 801-6.
86. Bernal W, Murphy N, Brown S, et al. A multicenter randomized controlled trial of moderate hypothermia to prevent intracranial hypertension in acute liver failure. *J Hepatol.* 2016; 65 (2): 273-9.
87. Coles JO, Minhas PS, Fryes TD, et al. Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates. *Crit Car Med.* 2022; 30(9): 1950-59.
88. Francony G, Fauvage B, Falcon D, et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Car Med.* 2008; 36(3): 795-800.
89. Delgado Diez B, Moráis López A, Bergua Martínez A. Capítulo 10: Sospecha de error congénito del metabolismo. Maniejo inicial de la descompensación aguda de enfermedad metabólica. En: *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría.* Directores: Guerrero Fernández J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J. 6ª edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Madrid. 2018:147-56.
90. Ghabri M, Zupanets IA, Vierling J, et al. Glycerol phenylbutyrate in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a pilot study of safety and ef-

- fect on venous ammonia concentration. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013; 2: 278-84
91. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan NY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016; 645(3): 908-22.
 92. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S, Jindal A. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleeding in patients with cirrhosis: an open label randomized controlled trial of lactulose versus rifaximin. *J Hepatol.* 2014; 60:59.
 93. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1071-81.
 94. Schaefer B, Schmitt CP. The role of molecular adsorbent recirculating system dialysis for extracorporeal liver support in children. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 1763-69.
 95. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008; 47: 2089-111.
 96. 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): 1542-49.
 97. Ryu MJ, Kim KM, Oh SH, et al. Differential clinical characteristics of acute liver failure caused by hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *Pediatr Int.* 2013; 55: 748-52.
 98. O'Grady J, Alexander G, Hayllar. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989; 97:439-45
 99. J. Bernuau, A. Goudeau, T. Poynard, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology.* 1986; 6: 648-651
 100. Liu E, MacKenzie T, Dobyms EL, et al. Characterization of acute liver failure and development of a continuous risk of death staging system in children. *J Hepatol.* 2006; 44: 134-41.
 101. Mazariegos GV, Anand R, McDiarmid SV. Validation of PELD Severity Score in a Pediatric Transplant Candidate Database. *Am J Trans.* 2002; 2: 251.
 102. Ciocca M, Ramoner M, Cuarterolo M, et al. Prognosis factors in paediatric acute liver failure. *Arch Dis child.* 2008; 93: 48-51.
 103. Sundaram V, Shneider FL, Dhawan A, et al. King's College Hospital criteria for non-acetaminophen induced acute liver failure in an international cohort of children. *J Pediatr.* 2013; 162(2): 319-23.
 104. Lu BR, Zhang S, Narkewicz MR, et al. Evaluation of the liver injury unit scoring system to predict survival in a multinational study of pediatric acute liver failure. *J Pediatr.* 2013; 162(5): 1010-6.e4.
 105. Fischer R, Soltys K, Squires RH, et al. Prognostic scoring indices in Wilson's disease: a case series and cautionary tale. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 466-69.
 106. Cuarterolo ML, Ciocca ME, López SI, et al. Immunosuppressive therapy allows recovery from liver failure in children with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;90: 145-49.
 107. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg.* 1995;222: 109-19.
 108. Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. *Semin Liver Dis.* 1996; 16: 349-55.
 109. Durand P, Debray D, Mandel R, et al. Acute liver failure in infancy: a 14 year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr.* 2001;139:871-6
 110. Baliga P, Álvarez s, Lindblad A, et al. Studies of Pediatric Liver Transplantation Research Group. Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience. *Liver Transpl.* 2004; 10: 1364-71.
 111. Hierro L. Indicadores de pronóstico y establecimiento de la indicación de trasplante. En: Jara P, editora. *Trasplante hepático en niños.* Madrid. Ergon. 2005:91-116.
 112. 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.
 113. Sakamoto S, Haga H, Egawa H, et al. Living donor liver transplantation for acute liver failure in infants; the impact of unknown etiology. *Pediatr Transplant.* 2008; 12: 167-73
 114. Sundaram S, Alonso E, Anand R. Outcomes after liver transplantation in young infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 486-92.
 115. Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, et al. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med.* 1981; 141(3): 380-85.

ANEXOS

Anexo 1: Normograma de Rumack-Matthew



La gráfica se refiere únicamente a la concentración plasmática de paracetamol tras una sobredosis de paracetamol en ingesta única, no por ingestas múltiples.

La línea roja se refiere a la probabilidad de desarrollar hepatotoxicidad según los niveles de paracetamol en plasma tras las horas postingesta indicadas en el eje de coordenadas, y por tanto sobre la cual debería iniciarse tratamiento. Tomado del trabajo de Rumack y Matthew²⁸ de 1975.

La línea azul está desplazada un 25 % hacia abajo para evitar los posibles errores en la medida de las concentraciones plasmáticas de paracetamol o en la estimación de la hora de ingesta, con lo cual también debería iniciarse tratamiento con niveles sobre esta línea. Tomado del trabajo de Rumack¹¹⁵ de 1981.

Fármaco	Dosis	Indicación
Aciclovir	20 mg/Kg cada 8h IV	Infección VHS, VVZ
Ácido ursodeoxicólico	10-30 mg/Kg/d en 3 tomas VO	Colestasis
Adefovir	0.3 mg/Kg/d (Max 10mg/d)	Infección VHB
Anfotericina B liposomal	3-5 mg/Kg/d IV en 60-120min	Infección fúngica
Atracurio	0.3-0.5 mg/Kg	Relajante muscular
Benzoato sódico	400-500 mg/Kg/d VO repartido en 3-4 tomas o en forma de enteral continua (max 20g/d) Existe una formulación conjunta con el fenilacetato al 10% para uso IV	Hiperamonemia
Carbón activado	1-2g/Kg por SOG (max 50 g)	Ingesta de tóxicos
Cefotaxima	Sin meningitis: 100-200 mg/Kg/d IV cada 6-8h (max 12g/d) Con meningitis: 200-300 mg/Kg/d IV cada 6-8h	Infección bacteriana
Concentrado de hematíes	10-20 ml/Kg IV lento	Anemia
Concentrado de plaquetas	15-20 ml/Kg IV lento	Sangrado
Crioprecipitado	1-2 unidades por cada 10 Kg IV	Hipofibrinogenemia
Cotrimoxazol	160 mg/Kg de trimetopin VO 3 días en semana	Profilaxis de pneumocistis
Dobutamina	2-20 µg/Kg/min en perfusión IV continua	Hipotensión refractaria
Dopamina	1-25 µg/Kg/min en perfusión IV continua	Hipotensión refractaria
Factor VIIa recombinante	Dosis inicial de 90 µ/Kg IV y luego 50-90 µg/Kg IV cada 2-3h	Sangrado
Fenilbutirato sódico	500mg/Kg/d VO o por SNG repartido en 4 tomas o en forma de enteral continua (Max 20g/d) Existe una formulación conjunta con el benzoato al 10% para uso IV	Hiperamoniemia
Fenitoína	Dosis inicial de 10-20mg/Kg IV y luego 5 mg/Kg cada 12h	Convulsiones
Fentanilo	2-20 µg/Kg IV, iniciando por dosis bajas y ascendiendo si fuera necesario	Sedación
Fluconazol	6-12 mg/Kg/d IV o VO (max 600mg/d)	Infección fúngica
Furosemida	0.5-2 mg/Kg/dosis en 2-4 dosis diarias IV (max 20mg/d)	Insuficiencia renal
Ganciclovir	6 mg/Kg/12h IV	CMV congénito
Hidrocortisona	Bolo IV de 50mg/m ² seguido de 12.5mg/m ² cada 6 horas	Síndrome hepato-adrenal
Inmunoglobulina humana inespecífica	1 g/Kg/d IV, iniciar a ritmo lento y aumentar progresivamente según prospecto de la formula farmacéutica disponible	Hemocromatosis neonatal Linfocitosis
L-arginina	500-600mg/Kg/d VO repartido en 4 tomas o en forma de enteral continua	Hiperamoniemia
Lactitol	0.25-0.8 g/Kg/d VO en 2-3 tomas, posteriormente ajustarlo para realizar 2-4 deposiciones semisólidas diarias	Hiperamoniemia
Lactulosa	1-3 ml/Kg/d VO (Max 60ml/día) en 2-3 tomas, posteriormente ajustarlo para realizar 2-4 deposiciones semisólidas diarias	Hiperamoniemia
Lamivudina	3mg/kg/24h VO (max 100mg/d)	Infección VHB
LOLA	5-10g/d en niños mayores	Hiperamoniemia
Manitol 20%	0.5-1 g/Kg IV a pasar en 20-30min (max 1.5g/Kg/d)	Edema cerebral
Metilprednisolona	2g/Kg/d IV repartido cada 8h (max 60mg/d)	Hepatitis autoinmune Linfocitosis

Metronidazol	20-30 mg/kg/d VO repartido en 3-4 dosis (max 4g/d)	Hiperamonemia
N-acetilcisteína	IV: 150 mg/Kg diluidos en 200ml a pasar en 60min, luego 50 mg/kg diluido en 500 a pasar en 4 horas y finalmente 100mg/Kg diluido en 1000ml a pasar en 16 horas. VO: Dosis inicial de 140mg/Kg y luego 17dosis de 70mg/Kg cada 4h	Intoxicación por paracetamol
N-carbamilglutamato	Dosis de ataque de 10mg/Kg VO o por SNG y luego 100-200mg/Kg/d repartido en 4 tomas.	Hiperamoniemia
Nitisinona (NTBC)	1-2 mg/Kg/d VO repartido en 2 tomas	Tirosinemia
Noradrenalina	0.05-2 g/Kg/min IV en perfusión continua	Hipotensión
Omeprazol	0.5-1 mg/Kg/d IV repartido en 2 tomas (max 40mg/d)	Profilaxis sangrado digestivo
Penicilamina D	10 mg/Kg/d VO en 2-3 dosis y luego ir subiendo en 2 semanas hasta 20 mg/Kg/d (max 1.5g/día)	Enfermedad de Wilson Intoxicación por amanita
Penicilina G	300.000-1.000.000 UI/Kg/d IV	Intoxicación por amanita
Pentotal sódico	Bolo de 10-15mg/Kg IV a pasar en 1h y luego perfusión continua de 1-5 mg/Kg/h	Coma barbitúrico
Plasma fresco	15-20 ml/Kg	Sangrado
Propofol	Bolo de 2.5 mg/Kg IV y luego perfusión continua a 1-4 mg/Kg/h	Sedación
Ranitidina	6 mg/Kg/d Vo o IV repartido en 4 tomas	Profilaxis sangrado digestivo
Rifaximina	15-30 mg/Kg/d VO en 3-4 tomas (max 400mg/d)	Hiperamoniemia
Silibinina	20-50mg/Kg/d IV o VO repartidos en 4 tomas	Intoxicación por amanita
Sucralfato	1g cada 6h VO	Profilaxis sangrado digestivo
Terlipresina	20 µg/Kg IV y luego perfusión continua a 4-20 µg/Kg/h	Hipotensión Síndrome hepato-renal
Vancomicina	IV: 10-20 mg/Kg cada 6h VO: 10 mg/Kg cada 6h (max 2g/d)	Infección bacteriana Hiperamonemia
Vasopresina	1-2 unidades/h IV continuo	Hipotensión refractaria
Vitamina K	2 mg en lactantes y 5-10 mg en mayores	Coagulopatía
IV: Intravenoso. VO: Vía oral, ya sea por boca o a través de sonda. Max: Dosis máxima.		

Esta información en ningún caso debe sustituir a la ficha técnica autorizada por la AEMPS o la EMA.

Anexo 3: Valoración de la función renal según la clasificación RIFLE⁶⁴

	Creatinina sérica	Filtrado glomerular	Diuresis
Riesgo (Risk)	*1.5	Disminución del 25%	<0.5ml/Kg/h durante 6 h
Lesión (Injure)	*2.0	Disminución del 50%	<0.5ml/Kg/h durante 12 h
Fallo (Failure)	*3.0 ó >4md/dl	Disminución del 75%	<0.3ml/Kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h
Pérdida prolongada (Loss)	IRA mayor de 4 semanas		
Pérdida irreversible (End Stage)	IRA mayor de 3 meses		
IRA: Insuficiencia Renal Aguda			

Anexo 4: Sistemas de puntuación para valoración del riesgo de mala evolución del FHA y de la necesidad de trasplante

Score de KHC⁹⁸

- Secundario a intoxicación por paracetamol: Una de las siguientes
 - pH <7.30
 - NR >6.5 (TP >100s) con Creatinina sérica >3.4 mg/dl y EH grados 3-4
- Otra etiología: Una de las siguientes
 - INR > 6.5 (TP >100s)
 - EH grados III-IV
 - Tres de los siguientes:
 - » Menor de 10 años o mayor de 40 años
 - » Hepatitis indeterminada no A no B o hepatitis inducida por fármacos
 - » Aparición de la ictericia antes de 7 días del comienzo de la EH
 - » TP > 50s (INR > 3,5)
 - » Bilirrubina plasmática total > 17.5 mg/dl

Score Clichy⁹⁹

Debe presentar ambos criterios:

- Valores de factor V < 20% de lo normal (en menores 30 años) o <30% (en mayores 30 años)
- Encefalopatía grado 3-4

Score LIU¹⁰⁰

LIU = 3,584 * Pico bilirrubina total (mg/dl) + 1,809 * Pico TP (seg) + 0,307 * Pico amonio (μmol/l)

LIU = 3,507 * Pico bilirrubina total (mg/dl) + 45,51 * Pico INR + 0,254 * Pico amonio (μmol/l)

Score PELD¹⁰¹

PELD = 0.436 edad (<1 año) – 0.987 log albumina (g/dl) + 0.480 log bilirrubina total (mg/dl) + 1.857 log INR + 0.667 retraso crecimiento (<-2DE)

Indicación de TH según SLAGNHP²²:

- EH grado 3-4 con TP <20% respecto al valor normal o INR >2
- Disminución rápida del tamaño hepático
- Convulsiones
- Ascitis
- Síndrome hepatorenal
- Hipofibrinogenemia <1 g/L
- Hiperbilirrubinemia > 23 mg/dl
- Hiperamonemia >150 μmol/L
- Hiperlactacidemia progresiva

Indicaciones de TH según consenso mejicano⁶⁵:

- TP >100 o INR > 6.5
- 3 de los siguientes:
 - Menor de 10 años
 - TP >50 o INR >3.5
 - Aparición de EH 7 días después de la ictericia
 - Bilirrubina total >14
 - Factor V < 26% del valor normal