

Ateneo de residentes de Clínica Pediátrica

SECCIÓN A CARGO DE MARÍA JULIA LAMBORIZIO Y NICOLÁS FALK (CODEI-HNRG)

Inés Gavagnin^a, Lee Greiner^a, Pilar de Urquiza^a y Francisco Gambina^b

DATOS PERSONALES

Nombre y apellido: J.M.
Edad: 9 años.
Sexo: Masculino.
Procedencia: Laferrere, Provincia de Buenos Aires.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente de 9 años que consulta en servicio de emergencias por cuadro de astenia, ictericia generalizada, dolor abdominal a predominio de hipocondrio derecho, asociado a vómitos, coluria y acolia de aproximadamente diez días de evolución. Refiere haber consultado la semana previa a un hospital zonal donde con laboratorio compatible se diagnosticó hepatitis aguda, indicándosele dieta, reposo y control en una semana.

ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

Paciente previamente sano, no refiere antecedentes patológicos relevantes.

Oriundo de Bolivia.

Vive hace dos años en una casa de material con servicios completos junto a su familia en la localidad de Laferrere, Provincia de Buenos Aires.

Refiere haber extraviado su carnet de vacunas, por lo que reinició esquema en Diciembre de 2014. Se constata una dosis de hepatitis A, hepatitis B, triple viral, DTPa y Sabin.

EXAMEN FÍSICO

Paciente en regular estado general, orientado en tiempo y espacio, afebril y hemodinámicamente compensado. Ictericia generalizada de piel y mucosas, sin estigmas de hepatopa-

tía crónica. Abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho. Hígado de tamaño y consistencia aumentada, altura hepática total de 13 cm –valor normal para la edad menor de 8 cm–.

Diagnósticos diferenciales

Hepatitis aguda colestásica.
Falla hepática aguda.

Exámenes complementarios

- Hemograma: Glóbulos blancos 6800 (39% Neutrófilos segmentados, 47% Linfocitos y 8% Monocitos), Hemoglobina 14,4 g/dl y Plaquetas 266.000
- Hepatograma: Bilirrubina total 24,8 mg/dl, Bilirrubina directa 16,8 mg/dl, GOT 2499 U/l, GPT 2415 U/l y FAL 419 U/l.
- Coagulograma: TP 17% KPTT 48" RIN 4,1
- Función renal: Urea 14 mg/dl y Creatinina 0,38 mg/dl.
- Glucemia: 65 mg/dl.
- Proteínas y albúmina: 6,6 g/dl y 4,2 g/dl.
- Ecografía abdominal: Hígado de tamaño aumentado y ecoestructura conservada. Vía biliar no dilatada.

DIAGNOSTICO

Falla hepática aguda.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

El paciente se interna en sala de hepatología en un centro especializado como es el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) y con experiencia en trasplante hepático, para diagnóstico etiológico, control clínico y tratamiento.

Al ingreso a la unidad se instauran las medidas generales de sostén. Recibe plan de hidratación parenteral a necesidades basales asegurando un flujo de glucosa de 6 mg/kg/min. Por coagulograma alterado recibe 3 días de Vitamina K 10 mg intramuscular y para la prevención de encefalopatía hepática se indica lactulosa 10 ml cada 6 horas y reducción de la ingesta proteica a 1 gramo/kg/día.

a. Residente de 2º año de Clínica Pediátrica.
b. Jefe de Residentes de Clínica Pediátrica.
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Se solicitan los siguientes estudios complementarios:

- Detección de virus: serología de hepatitis A, B, C, E; PCR para VEB, CMV, parvovirus B19, herpes simple y herpes 6.
- Cupruria en orina de 24 horas.
- Perfil inmunológico: dosaje de complemento, inmunoglobulinas y anticuerpos FAN, AMA, ASMA y antiLKM.
- Interconsultas:
 - Servicio de Toxicología.
 - Servicio Oftalmología: fondo de ojo con lámpara de hendidura.

Con diagnóstico de falla hepática aguda de causa indeterminada, por indicación del Servicio de Hepatología comienza tratamiento empírico con meprednisona 1 mg/kg/día. Asimismo, con la presencia de heces coloreadas, se indica Ácido Ursodesoxicólico a 150 mg cada 12 horas.

El paciente permaneció internado durante tres semanas en las cuales se mantuvo hemodinámicamente compensado, sin presentar complicaciones y con mejoría progresiva de los parámetros de laboratorio, Por la favorable evolución clínica y bioquímica se decide el egreso hospitalario con indicación de continuar tratamiento ambulatorio.

Laboratorio al egreso: Glucemia 95 mg/dl, Bilirrubina Total 15 mg/dl, Bilirrubina Directa 13 mg/dl, Proteínas 6,1 g/dl, Albúmina 3,9 g/dl, GOT 636 U/l, GPT 1126 U/l, FAL 233 u/l, TP 32%, KPTT 39" y RIN 1,88.

Actualmente el paciente continúa en seguimiento ambulatorio por el servicio de hepatología.

ABORDAJE, DIAGNÓSTICO Y DISCUSIÓN

Se presenta el caso de un paciente previamente sano de 9 años de edad que comienza con cuadro de astenia, ictericia, vómitos y dolor abdominal, por lo que consulta a la guardia de un hospital cercano a su domicilio donde, por parámetros alterados de laboratorio, asumen cuadro de hepatitis aguda. Por persistencia y empeoramiento del cuadro clínico, agregándose coluria y acolia, consultan a la guardia de este hospital, donde se realiza nuevo laboratorio que evidencia transaminasas y bilirrubina aumentadas, con alteración del coagulograma.

Por los valores de laboratorio, el tiempo de evolución y la ausencia de estigmas de cronicidad, se estima cuadro de hepatitis aguda colestásica, sin embargo, obtenido el resulta-

do de alteración de la funcionalidad hepática evidenciado en el coagulograma, se asume el diagnóstico de falla hepática aguda (FHA).

La FHA se define como una afectación severa de la función hepática, con alteración del coagulograma, con o sin encefalopatía en un paciente sin enfermedad hepática previamente conocida. Es una entidad poco prevalente, potencialmente grave, que conduce a la muerte o a la necesidad de un trasplante hepático (TH) en hasta un 45% de los pacientes.

Las causas de FHA son numerosas:

- **Infecciosas:** en nuestro país el VHA fue la causa más frecuente hasta la incorporación de la vacuna en el calendario nacional en junio de 2005. Posteriormente, la hepatitis indeterminada pasó a ser la causa predominante. También se describen casos por VHB, VHE, EBV, CMV, Herpes virus y Parvovirus.
- **Tóxicas:** son la segunda causa en frecuencia. Actúan ya sea por mecanismo directo o idiosincrático (dependiente o independiente de la dosis respectivamente). Tienen globalmente mejor pronóstico que las causas infecciosas. Si bien son numerosos los fármacos que pueden producirlo, entre los más habituales se encuentran el Paracetamol, Ácido Valproico, Carbamazepina e Isoniazida.
- **Metabólicas:** se trata de un grupo de enfermedades poco frecuentes que habitualmente cursan con afección del estado general. Dentro de este grupo se encuentran: enfermedad de Wilson, tirosinemia, galactosemia y enfermedades mitocondriales, entre otras.
- **Inmunes:** aunque no suele ser la presentación habitual, la hepatitis autoinmune puede debutar como FHA.
- **Otras:** isquémica, tumoral, metástasis o radiación.

Debido a las múltiples etologías posibles, una anamnesis profunda y un examen físico exhaustivo son fundamentales, aunque en el 50% de los casos no se consigue arribar al diagnóstico etiológico. Se debe tener en cuenta la edad del paciente, la epidemiología del lugar de residencia y las condiciones de vida. El diagnóstico etiológico es esencial para instituir el tratamiento específico cuando corresponde y para definir en forma precoz quienes se beneficiarían del trasplante hepático.

En el caso del paciente presentado, se trata de un niño en edad escolar que reside

en nuestro país hace dos años y proviene de Bolivia. Lo primero a descartar es un FHA de causa infecciosa. Si bien nuestro paciente presentaba una dosis de vacuna contra HAV, se solicitó su estudio serológico en conjunto con determinación para el resto de los virus que pueden manifestarse como FHA. El resultado de estas muestras fue negativo, descartando la causa infecciosa.

Por orden de frecuencia, se debe descartar el compromiso hepático de causa toxicológica. Se realizó interconsulta con servicio de toxicología quienes por medio de un interrogatorio dirigido descartaron consumo de medicamentos y tóxicos que pudieran justificar el cuadro.

Si bien más infrecuente, teniendo en cuenta una posible hepatitis autoinmune, se solicitaron autoanticuerpos que resultaron negativos. Como parte del estudio de enfermedad de Wilson se realizó un fondo de ojo con lámpara de hendidura buscando los anillos de Kaiser-Fleischer y dosaje de cupruria que resultaron negativos.

La presentación clínica habitual del fallo hepático agudo es un cuadro caracterizado por ictericia, dolor abdominal, vómitos y anorexia, aunque puede variar según la causa que lo origine. En neonatos se describe la hipoglucemia con rechazo al alimento, coma o convulsiones. Es posible a su vez que las manifestaciones clínicas sean secundarias a las complicaciones; como sangrados manifestados por petequias o equimosis en el caso de coagulopatía, o desorientación y síntomas neurológicos por una encefalopatía.

El tratamiento es variable según la causa aunque existen medidas generales y de soporte comunes a todas las etiologías. El tratamiento de las complicaciones es vital en el curso de la enfermedad.

La FHA es un cuadro dinámico con una evolución impredecible, y la progresión hacia una encefalopatía hepática puede ser muy rápida. El objetivo principal debe ser mantener bajo estricto control al paciente mientras se recupera espontáneamente o recibe un TH.

Todo paciente con diagnóstico de FHA debe ser internado en un centro con experiencia en trasplante hepático, en Unidad de Cuidados Intensivos o Intermedios. El aporte de líquidos endovenosos debe ser restringido a un 85% a 90% de los fluidos de mantenimiento para evitar la sobrehidratación y prevenir el edema cerebral, siempre con un adecuado aporte de glucosa (flujo de 6 a 8 mg/kg/min)

y fósforo para corregir su déficit. La coagulopatía debe corregirse sólo en caso de hemorragia o realización de procedimientos invasivos, sin embargo la administración de vitamina K está indicada para corregir cualquier coagulopatía reversible. Se debe suspender toda medicación con efecto sedante, especialmente benzodiazepinas, debido a la posible alteración en el estado de conciencia y la consiguiente dificultad en el diagnóstico rápido de encefalopatía hepática.

En el paciente descrito, el servicio de hepatología indicó la administración de corticoides sistémicos tanto como por su efecto favorecedor del flujo biliar como por su efecto antiinflamatorio. La utilización de corticoides sistémicos es controvertida. En la bibliografía revisada no se sugiere su administración sistemática, sin embargo, existen trabajos que apuntan que el efecto antiinflamatorio de los mismos podría contribuir con la recuperación, incluso en casos de hepatitis indeterminada. Se debe realizar una evaluación individual y una utilización responsable de la terapia con corticoides, descartando siempre una posible infección en estos pacientes. De cualquier manera, dicho tratamiento no debe retrasar la indicación del TH.

Los criterios para el trasplante hepático según el *Kings College* son:

- Edad < 10 años.
- Hepatitis no A, no B, no C o tóxica.
- Bilirrubina > 17 mg/dl.
- TP > 50" o RIN > 3,5.
- Intervalo entre ictericia y encefalopatía superior a 7 días.

La presencia de 3 de estos criterios o un TP > 100" o RIN > 6,5 aislados, son indicación de trasplante hepático.

En más del 50% de los casos de niños con FHA la supervivencia es muy baja a menos que se realice el trasplante hepático en el momento apropiado. Sin embargo, la decisión de realizar un trasplante debe estar basada no sólo en la etiología y los parámetros bioquímicos sino también en la clínica, evolución y condición socioeconómica de cada paciente.

Si bien el paciente presentado, de acuerdo al laboratorio de ingreso y basados en los criterios anteriormente expuestos, cumplía con los criterios para ingresar en lista de trasplante hepático, debido a la rápida y favorable evolución clínica y bioquímica en contexto del tratamiento instaurado, y teniendo en cuenta la internación y la posibilidad de monitoreo estricto y continuo, se decide tomar una con-

ducta expectante con respecto al ingreso del paciente en lista.

Los factores pronósticos dependen de la etiología y de los parámetros bioquímicos. La insuficiencia hepática secundaria a hepatitis A, intoxicación por paracetamol e isquemia presentan mayor índice de recuperación espontánea que aquellas secundarias a causa indeterminada, hepatitis B, drogas diferentes al paracetamol y enfermedad de Wilson, que usualmente requieren un trasplante hepático para la sobrevida.

La FHA es una entidad infrecuente, potencialmente grave que puede llevar a la muerte, por lo que remarcamos la importancia de la sospecha diagnóstica, y la derivación temprana y oportuna a un centro especializado con posibilidad de TH.

Agradecimientos

María Julia Lamborizio, Instructora de Residentes de Clínica Pediátrica, HNRG.

Nicolás Ariel Falk, Instructor de Residentes de Clínica Pediátrica, HNRG.

Natalia González, médica de planta de Unidad 4, HNRG.

Marcela Galoppo, hepatóloga, HNRG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kliegman R, Behrman R, Jenson H, et al. Tratado de Pediatría 18ª edición. Elsevier Saunders.
2. Squires R, Bucuvalas J, Yazigi N. Acute Liver Failure in Children. *Clin Liver Dis* 10 (2006) 149-168.
3. Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *N Engl J Med* 2013;369:2525-34.
4. Gómez J, Miquel B, Aliaga E. Fallo hepático agudo. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPA-AEP.
5. Up to Date. Acute liver failure: Definition; etiology; and prognostic indicators. Disponible en uptodate.com. Consultado el 11/03/15.
6. Up to Date. Overview of the treatment of acute liver failure. Disponible en uptodate.com. Consultado el 11/03/15.
7. Dhawan A. Etiology and Prognosis of Acute Liver Failure in Children. *LIVER TRANSPLANTATION* 14:S80-S84, 2008.
8. Vidyut Bhatia, Ashish Bavdekar, Surender Kumar Yachha. Management of Acute Liver Failure in Infants and Children: Consensus Statement of the Pediatric Gastroenterology Chapter, Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr* 2013;50: 477-482.
9. Pediatric Acute Liver Failure and Immune Dysregulation. *The Journal of Pediatrics*, February 2014, Volume 164, Issue 2, Pages 407-409.
10. Nedim Hadžić, Anil Dhawan. Steroids in acute liver failure? *The Journal of Pediatrics*, July 2014, Volume 165, Issue 1, Pages 211-212.