



Caso clínico en Digestivo

Fallo hepático agudo por gripe A: manifestación poco común de un problema frecuente

Mónica Camacho Arias^a, María Portillo Sánchez-Portal^a, Alicia Rodríguez Martínez^b, Olga Ordóñez Sáez^b, Iván Carabaño Aguado^c, Enrique Medina Benítez^c

Publicado en Internet:
22-septiembre-2020

Mónica Camacho Arias:
mcarrias@salud.madrid.org

^aServicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España • ^bSección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España
• ^cSección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen

El fallo hepático agudo es un cuadro grave y poco frecuente en Pediatría. Precisa un manejo multidisciplinar. Aunque en la mitad de los casos no se llega a un diagnóstico etiológico definitivo, conviene conocer sus causas según los grupos de edad, debido a su implicación pronóstica y terapéutica. Se reconocen principalmente causas infecciosas, tóxicas, metabólicas y autoinmunes. Dentro de las causas infecciosas, destacan los virus de la familia herpes y los virus hepatotropos; sin embargo, también se ha relacionado con virus respiratorios y en concreto con el virus de la gripe, en cuyo caso, el pronóstico es bueno. Presentamos el caso de una niña de cuatro años que debutó con cuadro de fallo hepático agudo secundario a infección por virus influenza A con una evolución muy favorable.

Palabras clave:

- Fallo hepático agudo
- Gripe

Abstract

Acute liver failure is a severe disease uncommon in children, that needs a multidisciplinary approach. In over a half of the patients the etiology is unknown. Nevertheless, remains very important for the management and prognosis to understand the main etiologies upon the group of ages. The causes may be divided in infectious, toxin/drug, metabolic, and autoimmune. Over the infectious etiologies the herpes virus and other hepatotropic viruses are the most frequent. However, respiratory viruses, and particularly Virus Influenza have been identified as potential cause of acute liver failure, in which the prognosis is significantly better. We report on a four-year-old girl who developed acute liver failure due to an influenza A infection with very good outcome.

Key words:

- Acute liver failure
- Influenza

Acute liver failure by Influenza A: rare manifestation of a common problem

INTRODUCCIÓN

El fallo hepático agudo (FHA) es un síndrome clínico de pronóstico variable y etiología múltiple. Sus signos más típicos son dos: coagulopatía y encefalopatía. Dentro de las causas infecciosas, destacan

los virus de la familia Herpes (*Herpes simplex*, virus de Epstein-Barr [VEB] y citomegalovirus [CMV]) y el virus de la hepatitis A (en coinfección o no con el virus de la hepatitis E).

Se presenta a continuación un caso clínico de fallo hepático agudo pediátrico por el virus de la gripe, y

Cómo citar este artículo: Camacho Arias M, Portillo Sánchez-Portal M, Rodríguez Martínez A, Ordóñez Sáez O, Carabaño Aguado I, Medina Benítez E. Fallo hepático agudo por gripe A: manifestación poco común de un problema frecuente. Rev Pediatr Aten Primaria. 2020;22:e147-e151.

que debutó en forma de cuadro confusional. Estimamos que su divulgación puede ser interesante, para que el proceso diagnóstico se inicie desde Atención Primaria.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una niña de cuatro años, previamente sana y originaria de Nicaragua, que es traída al servicio de urgencias pediátricas en el mes de enero por un cuadro agudo de seis horas de evolución consistente en desorientación, tendencia al sueño, disartria, pérdida de fuerza e inestabilidad. Ausencia de clínica respiratoria o vómitos. Afebril en las 48 horas previas. La semana anterior a la visita a Urgencias había presentado un cuadro febril con deposiciones diarreicas, para lo que había recibido paracetamol a dosis terapéuticas. Orina colúrica sin acolia. Ausencia de prurito. Niegan ingesta de otros fármacos o productos de herbolario. No hubo viajes recientes. No antecedentes familiares de interés. A la exploración, se encuentra estable hemodinámicamente. Destaca alteración del nivel de conciencia, con tendencia al sueño y decaimiento, así como tinte ictérico conjuntival con pupilas normales y hepatomegalia de 3 cm.

Se extrae analítica sanguínea, en la que se observa una elevación de transaminasas (ALT/GPT: 5734 U/l, AST/GOT: 7328 U/l) sin datos de colestasis, hipoglucemia de 26 mg/dl, coagulopatía grave (actividad de protrombina del 14% e INR de 4) y amonio de 59 mmol/l. La función renal estaba conservada. Ante el cuadro de fallo hepático grave con encefalopatía grado III (Glasgow de 12) se decide ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) pediátricos.

Permanece ingresada en la UCI durante cinco días. A su ingreso, se procede a intubación endotraqueal ante el cuadro de disminución del nivel de conciencia. Se realiza tomografía computarizada craneal que no muestra hallazgos significativos. Permanece con ventilación mecánica convencional durante 48 horas, manteniéndose estable hemodinámicamente, sin precisar drogas vasoactivas. Se administra vitamina K intravenosa, plasma congelado y

N-acetilcisteína intravenoso hasta descartar intoxicación por paracetamol. A las 15 horas de ingreso, ante la persistencia de encefalopatía y coagulopatía grave, se inicia terapia de depuración extracorpórea (MARS, del inglés *molecular adsorbent recirculating system*), que se mantiene durante 20 horas. Se descartan diversas causas de hepatopatía aguda, incluyendo niveles normales de paracetamol en sangre, estudio de autoinmunidad negativo, metabolismo férrico normal, niveles de ceruloplasmina y alfa-1-antitripsina normales, reacción en cadena de polimerasa (PCR) para virus herpes simple y CMV negativa, serologías para virus hepatotropos negativas, tóxicos en orina negativos y estudio metabólico normal. En el aspirado nasofaríngeo, se observa PCR positiva para virus influenza A (H1N1) para lo que recibe tratamiento con oseltamivir durante cinco días.

De forma progresiva, la paciente presenta mejoría de los parámetros de función hepática, con disminución de las enzimas de citólisis y de los parámetros de colestasis, mejoría progresiva de la coagulopatía y disminución de la cifra de amonio hasta su normalización. Así mismo, presenta una recuperación de nivel de conciencia de manera gradual. Por ello, es trasladada a planta de hospitalización, donde permanece ingresada durante seis días. Al alta, presenta normalización completa de la función hepática y permanece asintomática desde el punto de vista digestivo y neurológico. Se realiza resonancia magnética de control por encefalopatía que muestra cierto grado de atrofia sin otros datos sugestivo de encefalitis. La paciente ha seguido seguimiento ambulatorio posterior, sin presentar secuelas.

DISCUSIÓN

El fallo hepático agudo (FHA) es un síndrome clínico, de duración menor a 8 semanas, consistente en una lesión hepática grave con fracaso de la función de síntesis. Tiene múltiples etiologías que condicionan un pronóstico variable. Los signos más fidedignos son dos: coagulopatía y encefalopatía. En niños, la encefalopatía puede no estar siempre presente, so-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de fallo hepático agudo en menores de 18 años

1. Evidencia bioquímica de daño hepático
2. No evidencia de enfermedad crónica hepática conocida
3. Coagulopatía que no se corrige tras la administración de vitamina K parenteral
4. Encefalopatía hepática y TP 15-19,9 segundos o INR 1,5 -1,9
5. No es necesario el criterio de encefalopatía hepática si TP >20 segundos o INR >2

INR: International Normalized Ratio; TP: tiempo de protrombina.

bre todo en lactantes, por lo que sus criterios diagnósticos¹ son los recogidos en la **Tabla 1**.

La incidencia en todos los grupos de edad se estima en 17 casos por cada 100.000 habitantes, aunque se desconoce la incidencia real en pacientes pediátricos. Constituye el 10% de los trasplantes hepáticos pediátricos en EE. UU.².

La etiología varía significativamente entre los distintos grupos de edad y a pesar de realizar un estudio exhaustivo³, casi en la mitad de los casos no se identifica la causa. Estas se pueden subdividir en infecciosas, metabólicas, tóxicas y autoinmune³

(**Tabla 2**) y su identificación es esencial para establecer un tratamiento etiológico, además de tener implicaciones pronósticas⁴.

La causa más frecuentemente identificable en Pediatría continúa siendo la intoxicación por paracetamol, teniendo un efecto dosis-dependiente⁴. Su pronóstico suele ser excelente y rara vez precisa trasplante hepático. Otros fármacos que son causa de FHA en Pediatría son los antiepilépticos y numerosos antibióticos. La causa autoinmune se ha descrito en todos los grupos de edad, por lo que fuera del periodo neonatal debería realizarse *screening*

Tabla 2. Etiología del fallo hepático agudo pediátrico (*etiología más frecuente)

	Menores de 1 año	Niños	Adolescentes
Infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> • Herpes simple* • Enterovirus* • Echovirus • Adenovirus • VEB • Virus de la hepatitis B • Parvovirus • Sarampión • VHH-6 	<ul style="list-style-type: none"> • VEB* • Hepatitis A, B, C, D y E • Leptospirosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis A*, B, C, D y E • Fiebre amarilla • Dengue • Fiebre de Lassa
Tóxicas	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol* 	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol* • Ácido valproico • Isoniazida • Ácido acetil salicílico • Vitamina A 	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol* • Setas • IMAOS • Tetraciclinas
Metabólicas / autoinmune	<ul style="list-style-type: none"> • Defectos de los ácidos grasos* • Enfermedades mitocondriales* • Disfunción de NK* • Galactosemia • Tirosinemia • Hemocromatosis neonatal • Intolerancia a la fructosa • Síndrome hemofagocítico • Neimann-Pick tipo C 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades Autoinmunes* • Síndrome hemofagocítico • Enfermedad de Wilson • Enfermedades mitocondriales • Leucemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Wilson* • Enfermedades autoinmunes* • Hígado graso del embarazo • Protoporfiria • Defectos de la oxidación de los ácidos grasos
Cardiovascular	Hipoplasia de ventrículo izquierdo Asfisia neonatal Miocarditis	Intervenciones cardiacas Cardiomiopatía Síndrome de Budd-Chiari Miocarditis	Síndrome de Budd-Chiari Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto de miocardio Shock

NK: *natural killer*; VEB: virus Epstein-Barr.

en todo FHA, dado la existencia de un tratamiento específico (inmunosupresión). Asimismo, las causas metabólicas deben ser siempre tenidas en cuenta, sobre todo en pacientes menores de tres años. La enfermedad de Wilson se debe considerar por encima de los cinco años.

Dentro de las causas infecciosas, en los países desarrollados destacan los virus de la familia herpes. El herpes simple debe buscarse de forma activa en neonatos, así como en adolescentes sexualmente activos, y se suele manifestar de forma sistémica. Sin embargo, en escolares destacan el VEB y CMV. En los países en vías de desarrollo, donde la infección por el virus de la hepatitis A es endémica, este constituye más de la mitad de los casos de FHA, en coinfección o no con el virus de la hepatitis E. Debido a los movimientos migratorios, su incidencia ha aumentado en nuestro país. Respecto a otros virus hepatotropos, desde la introducción de la vacuna universal contra el virus de la hepatitis B, los casos asociados al mismo son anecdóticos en Europa y Norteamérica y el FHA producido por el virus de la hepatitis C es excepcional.

En estudios prospectivos, destaca la estacionalidad de esta patología, siendo más frecuente en los meses invernales. Por ello, se ha asociado con virus respiratorios como adenovirus o enterovirus, aunque raramente se consigan aislar. El virus de la gripe produce síntomas extrarrespiratorios con baja frecuencia. Se han descrito casos de pancreatitis, gastritis hemorrágica o síndrome de Reye asociados a este. Asimismo, se ha descrito como causa de descompensación hepática en pacientes con hepatopatía crónica previa y fallo hepático agudo en niños, embarazadas, pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades subyacentes^{5,6}.

Los casos descritos en la literatura médica se han asociado más frecuentemente al virus de la gripe A. Suele asociar síntomas prodrómicos inespecíficos y el pronóstico, en general, es bueno, con recuperación total de la función hepática sin dejar secuelas⁵. En estos casos el tratamiento con oseltamivir durante cinco días mejora el pronósti-

co⁷. No obstante, dado que es una etiología excepcional ante un fallo hepático agudo, es preciso descartar las demás etiologías antes mencionadas.

Otras causas infecciosas no víricas de FHA como la disfunción hepática en contexto de sepsis meningocócica, sífilis, malaria y otras infecciones parasitarias como *Entamoeba histolytica* son mucho menos frecuentes.

El manejo del FHA debe ser multidisciplinar, incluyendo a intensivistas pediátricos, hepatólogos y cirujanos y se debe considerar trasladar al paciente a un centro con disponibilidad de trasplante hepático. El manejo principalmente es de soporte y debe incluir una monitorización continua con controles analíticos al menos diarios y vigilancia estrecha de la aparición de complicaciones para su tratamiento precoz⁸. En el caso de identificar la causa, se podrá establecer un tratamiento etiológico si este está disponible. Algunos tratamientos de soporte prometedores como la N-acetilcisteína fuera de la intoxicación por paracetamol⁹ o la infusión de prostaglandinas por su efecto trófico no han demostrado resultados concluyentes. Existen sistemas de depuración extrahepático, como el MARS, que se pueden usar como tratamiento puente a la curación o al trasplante, ya que mejoran la encefalopatía hepática y la situación hemodinámica, aunque no parecen tener efecto sobre la supervivencia¹⁰.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

ALT/GPT: alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico-pirúvica • **AST/GOT:** aspartato aminotransferasa / transaminasa glutámico-oxalacética • **CMV:** citomegalovirus • **FHA:** fallo hepático agudo • **INR:** International Normalized Ratio • **MARS:** molecular adsorbent recirculating system, terapia de depuración extracorpórea • **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa • **TP:** tiempo de protrombina • **UCI:** unidad de cuidados intensivos • **VEB:** virus de Epstein-Barr.

BIBLIOGRAFÍA

1. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz, *et al.* Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr.* 2006;148:652-8.
2. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Preface. *Am J Transplantation.* 2018;18:1-9.
3. Narkewicz M, Horslen S, Hardison R, Shneider B. A learning collaborative approach increases specificity of diagnosis of acute liver failure in pediatric patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:1801-10.
4. Squires R. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis.* 2008;28:153-66.
5. Whitworth J, Mack C, O'Connor J, Narkewicz M, Mengshol S, Sokol R. Acute hepatitis and liver failure associated with influenza a infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:536-8.
6. Mok M, Cheng V, Lui S, Kwan L, Chan G, Yap D, *et al.* Severe liver failure due to influenza A infection in a hemodialysis patient. *Hemodialysis Int.* 2015;20:16-8.
7. Yükselmiş U, Girit S, Çağ Y, Özçetin M. A child with acute liver failure associated with influenza A and resolved with plasma exchange treatment. *Hong Kong J Emerg Med.* 2018;25:281-5.
8. Wendon J, Córdoba J, Dhawan A, Larsen F, Manns M, Nevens F, *et al.* EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66:1047-81.
9. Squires R, Dhawan A, Alonso E, Narkewicz M. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with non-acetaminophen acute liver failure: a placebo-trial. *Hepatol.* 2013;57:1542-9.
10. Poniachik Teller J, Contreras Basulto J. MARS in fulminant liver failure. The Chilean experience. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:95-9.