

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2025,
Volumen 9, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2

FALLA HEPÁTICA AGUDA REVERSIBLE SECUNDARIA A TOXICIDAD MEDICAMENTOSA EN PACIENTE PEDIÁTRICO: REPORTE DE CASO

**ACUTE REVERSIBLE LIVER FAILURE SECONDARY TO
DRUG TOXICITY IN A PEDIATRIC PATIENT: CASE REPORT**

Dra. Díaz Cedeño Helen Irina

Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Dra. Fuentes Muñoz Lissette Nathalie

Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Dra. Caicedo Freire María Lissette

Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Dr. Pedro David Méndez Cordero

Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Dra. Idrovo Alvarado Verónica Alexandra

Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Falla Hepática Aguda Reversible Secundaria a Toxicidad Medicamentosa en Paciente Pediátrico: Reporte de Caso

Dra. Helen Irina Díaz Cedeño¹

dra.irinadiazc@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-6285-4679>

Médico Residente del Posgrado de Pediatría
Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Dra. Lissette Nathalie Fuentes Muñoz

lissnathali@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-3331-0362>

Médico Residente del Posgrado de Pediatría
Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Dra. María Lissette Caicedo Freire

lissettecaicedo@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6151-2825>

Médico Residente del Posgrado de Pediatría
Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Dr. Pedro David Méndez Cordero

pmendezczs5@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3741-8916>

Médico Residente del Posgrado de Pediatría
Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Dra. Verónica Alexandra Idrovo Alvarado

vidrovo@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0084-1657>

Médico Tratante de Pediatría
Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde

RESUMEN

La insuficiencia hepática aguda en pediatría es un síndrome clínico complejo, de causa multifactorial y manejo dinámico. Su etiología varía dependiendo de la edad, la sintomatología y la ubicación geográfica del paciente, siendo los virus hepatótrofos y tóxicos las principales causas. El manejo inicial es de soporte hasta definir la causa específica desencadenante, pero en ocasiones requiere trasplante hepático de emergencia por su gravedad. Presentamos el caso de una paciente pediátrica de 3 años de edad que acudió al servicio de Emergencia con un cuadro clínico de ictericia progresiva, acolia, coluria, distensión y dolor abdominal de intensidad moderada, medicada con producto herbolario, con el antecedente de haber presentado 4 semanas previas, cuadro catarral con tos y rinorrea, medicada con antibióticos y analgésicos a dosis altas. Se añade compromiso neurológico con periodos alternantes de irritabilidad y somnolencia, con exámenes de laboratorio que reportan hipertransaminasemia e hiperamonemia y alteración de la coagulación, mientras que la ecografía reveló hepatomegalia por lo que se aborda con los diagnósticos de falla hepática aguda, encefalopatía hepática grado II e hiperamonemia, con manejo de soporte con vitamina K, medidas antimonio y hemocomponentes durante 20 días en las cuales se observó mejoría clínica.

Palabras clave: falla hepática aguda, intoxicación por plantas, encefalopatía hepática

¹ Autor principal

Correspondencia: dra.irinadiazc@gmail.com

Acute Reversible Liver Failure Secondary to Drug Toxicity in a Pediatric Patient: Case Report

ABSTRACT

Pediatric acute liver failure is a complex clinical syndrome, with multifactorial causes and dynamic management. Its etiology varies depending on the age, symptoms and geographical location of the patient, with hepatotropic and toxic viruses being the main causes. Initial management is supportive until the specific triggering cause is defined, but sometimes requires an emergency liver transplant due to its severity. We present the case of a 3-year-old pediatric patient who attended the Emergency Service with a history of progressive jaundice, acholia, choluria, distension and abdominal pain of moderate intensity, medicated with herbal products, with a history of having presented 4 weeks previously, with a catarrhal picture with cough and rhinorrhea, medicated with high-dose antibiotics and analgesics. Neurological compromise is added with alternating periods of irritability and drowsiness, with laboratory tests that report hypertransaminasemia and hyperammonemia and coagulation alteration, while the ultrasound revealed hepatomegaly, which is why it is addressed with the diagnoses of acute liver failure, grade II hepatic encephalopathy and hyperammonemia, with supportive management with vitamin K, antimony measures and blood components for 20 days in which clinical improvement was observed.

Keywords: acute liver failure, plant poisoning, hepatic encephalopathy

*Artículo recibido 10 marzo 2025
Aceptado para publicación: 15 abril 2025*



INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática aguda pediátrica (IHA) es un síndrome clínico complejo, caracterizado por disfunción hepática aguda debido a etiologías heterogéneas y progresión rápida con una mortalidad que oscila entre el 24% y el 53%. (1)

La falla hepática aguda (FHA) es una afección grave caracterizada por la rápida disfunción del hígado en pacientes previamente sanos, con alteraciones en la coagulación y encefalopatía hepática en ausencia de enfermedad hepática crónica subyacente. En población pediátrica, la FHA puede tener diversas etiologías, siendo la toxicidad medicamentosa una de las causas más relevantes. La exposición a fármacos hepatotóxicos puede inducir un daño hepático significativo, el cual, en algunos casos, puede ser reversible si se interrumpe el agente causal y se implementa un manejo adecuado. Sin embargo, la FHA inducida por medicamentos representa un desafío clínico debido a su variabilidad en la presentación, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y la necesidad de un diagnóstico precoz para evitar la progresión a insuficiencia hepática irreversible.

El hígado juega un papel clave en el metabolismo de fármacos, los cuales pueden inducir hepatotoxicidad a través de diferentes mecanismos, como el daño directo a los hepatocitos, la disrupción de las mitocondrias, el estrés oxidativo o la activación de respuestas inmunitarias adversas. Algunos fármacos ampliamente utilizados en pediatría, como el paracetamol, los antibacterianos (amoxicilina-clavulánico, rifampicina, isoniazida), los anticonvulsivantes (valproato, fenitoína, carbamazepina) y los antiinflamatorios no esteroideos, han sido asociados con hepatotoxicidad y, en algunos casos, con desarrollo de FHA. La susceptibilidad a la hepatotoxicidad farmacológica puede estar influenciada por factores genéticos, edad, estado nutricional y presencia de comorbilidades.

Los mecanismos genéticos juegan un papel clave en la predisposición a la toxicidad hepática inducida por fármacos. Se han identificado polimorfismos en genes que codifican enzimas del metabolismo hepático, como el citocromo P450, glutatión S-transferasas y transportadores hepáticos, que pueden aumentar el riesgo de acumulación de metabolitos tóxicos y daño celular. En particular, las mutaciones en el gen **POLG** han sido asociadas con disfunción mitocondrial y hepatotoxicidad severa inducida por ácido valproico, lo que sugiere la importancia de la genética en la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos en poblaciones pediátricas.



El diagnóstico de FHA secundaria a toxicidad medicamentosa se basa en una combinación de antecedentes clínicos, hallazgos bioquímicos y pruebas de función hepática. La presencia de una elevación marcada en las transaminasas, acompañada de alteraciones en la coagulación (prolongación del tiempo de protrombina/INR) y encefalopatía hepática, orienta el diagnóstico. La identificación temprana del agente causal y su suspensión inmediata son esenciales para mejorar el pronóstico del paciente. En algunos casos, se requiere la administración de terapias específicas, como el uso de N-acetilcisteína en la toxicidad por paracetamol o la utilización de medidas de soporte hepático en unidades especializadas. El pronóstico de la FHA inducida por fármacos depende de diversos factores, incluyendo la precocidad en el reconocimiento, la severidad del daño hepático y la capacidad de regeneración hepática. Mientras que en algunos casos la función hepática se restablece completamente tras la eliminación del fármaco y el soporte adecuado, en otros puede progresar a insuficiencia hepática fulminante, requiriendo trasplante hepático. Por ello, es fundamental mejorar la vigilancia farmacológica, identificar factores de riesgo individuales y desarrollar estrategias para minimizar la toxicidad de los fármacos en poblaciones vulnerables como la pediátrica.

Reporte de caso

Se trata de paciente femenino de 3 años que es traída al servicio de emergencia en el mes de agosto 2024, por cuadro clínico de 4 semanas que inicia con tos y rinorrea, medicada con amoxicilina, trimetoprim/sulfametoxazol, cefuroxima, y paracetamol 272mg cada 4 horas por 8 dosis (128mg/kg/36h) posterior a lo cual presenta ictericia progresiva que se acompaña de acolia, coluria, distensión y dolor abdominal de intensidad moderada para lo que administran infusión de Silybum marianum (conocida como cardo mariano); 48 horas previo a su hospitalización se agrega edema de extremidades, lesiones urticariformes en palmas-plantas y compromiso neurológico con períodos alternantes de irritabilidad y somnolencia. Al examen físico destaca hepatomegalia 5cm por debajo de reborde costal, edema y lesiones habonosas en extremidades. Sus análisis de laboratorio iniciales reportan biometría normal, transaminasas elevadas (ALT 987U/L, AST 2156U/L) Bilirrubina total 28.7 mg/dl, bilirrubina directa 19mg/dl, bilirrubina indirecta 9.7mg/dl, LDH 367U/L, Fosfatasa alcalina 188U/L, tiempos de coagulación prolongados (TP 26seg, TTP 51seg, INR 2,6), hiperamonemia (137ug/dL), proteínas totales 4.5g/dL Albúmina 3.9g/dL, Urea 12mg/dl, Creatinina 0.28mg/dl.



Se aborda con los diagnósticos de falla hepática aguda, encefalopatía hepática grado II e hiperamonemia. Se realiza ultrasonido doppler eje espleno-portal con reporte de hepatomegalia sin lesiones focales, con bazo y páncreas normales, vesícula biliar parcialmente distendida (Figura 1). Se solicitan estudios en búsqueda de causas infecciosas (Hepatitis A, B y C negativos, HIV no reactivo, PCR para EBV, Herpes 6 y CMV no detectado, serología para salmonella, leptospira, parvovirus y enterovirus negativas). Se realiza manejo de soporte con vitamina K, medidas antimonio y hemocomponentes. En cuanto a los Criterios de King's College (tabla 1) para indicación de trasplante hepático, la paciente contaba con 4 criterios de mal pronóstico: edad < 10 años; Bilirrubina total > 17; causa desconocida, probable toxicidad, hepatitis A y B negativos, e inicio de la encefalopatía hepática después de más de siete días de iniciada la ictericia, se inician trámites para trasplante hepático por la gravedad de sus síntomas, pero, tras 10 días con manejo de soporte experimenta descenso de transaminasas (ALT 231U/L, AST 489U/L), 30 días posterior se observa descenso de bilirrubinas (total 12.7mg/dl, directa 9.66mg/dl, indirecta 3.04mg/dl) y normalización de tiempos de coagulación (TP: 11.1 seg, TPT 23.9 seg, INR 1.03), por lo que ante la mejoría clínica y sospecha de falla hepática aguda secundaria a tóxicos, se mantiene conducta expectante

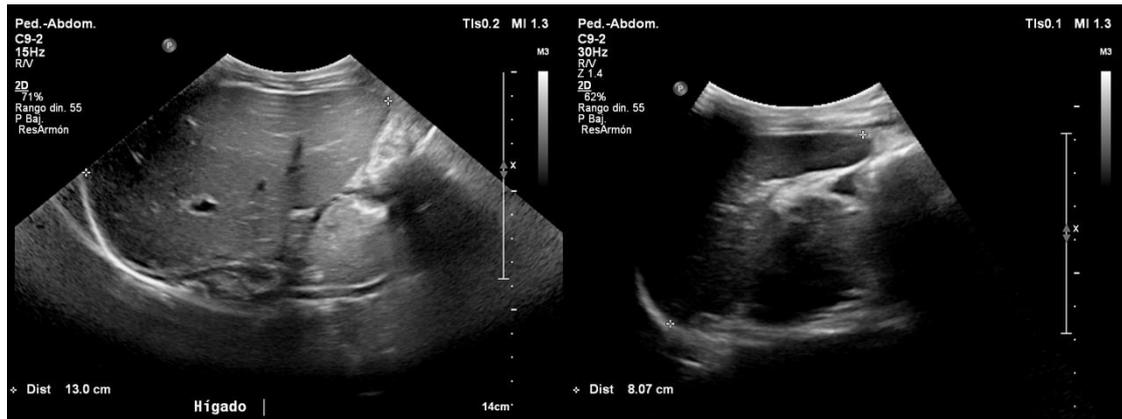
Tabla 1.: Criterios del KING'S COLLEGE

A. Fracaso hepático agudo grave por paracetamol
- pH <7.3 ó
- IRN >7.7 + creatinina >3.5 + Encefalopatía grado III-IV
B. Fracaso hepático agudo grave por otras causas
- INR >7.7
Ó 3 de las siguientes:
- INR >3.85
- Bilirrubina >17mg/dl
- Edad >10 años o <40 años
- Causa desconocida
- Secundaria a tóxicos, virus hepatitis NA-NB
- Intervalo encefalopatía – ictericia > 7 días

Fuente: O'Grady JG. Acute liver failure.



Figura 1



Fuente: tomada de la historia clínica de la paciente.

Hígado de morfología normal y dimensiones aumentadas con una longitud aproximada de 130mm (rango máximo normal para su edad 104mm), de contornos lobulados, parénquima heterogéneo por la presencia de patrón en cielo estrellado, bazo de dimensiones normales, de contornos regulares, sin alteraciones en su espesor.

DISCUSIÓN

Los términos “insuficiencia hepática aguda” e “insuficiencia hepática fulminante” a menudo se usan indistintamente para describir la aparición repentina y grave de disfunción de las células hepáticas, que conduce a una coagulopatía no corregida en todos los grupos de edad. El reconocimiento oportuno de la IHA previene complicaciones y mejora los resultados. (1,3)

El diagnóstico de IHA en niños puede ser un desafío porque es difícil evaluar con precisión la encefalopatía en los pacientes pediátricos, particularmente en las primeras etapas. La IHA se define como (i) coagulopatía de base hepática definida como un tiempo de protrombina (TP) ≥ 15 segundos o un índice internacional normalizado (INR) $\geq 1,5$ no corregido con vitamina K en presencia de encefalopatía hepática (EH) clínica o un TP ≥ 20 segundos o INR $\geq 2,0$ independientemente de la presencia o ausencia de EH clínica, (ii) evidencia bioquímica de lesión hepática aguda y (iii) ninguna evidencia conocida de enfermedad hepática crónica. (2) Mundialmente, el espectro etiológico de la IHA varía con la edad y la ubicación geográfica. (4)

En países desarrollados, la lesión hepática inducida por fármacos es la causa identificada con mayor frecuencia y una proporción considerable (30% a 50%) pertenece a causas indeterminadas. (5)

En las causas infecciosas encontramos virus hepatótrofos como Hepatitis A, E y C, Epstein-Barr virus, Parvovirus B19, Citomegalovirus, varicela, adenovirus o dengue, bacterias como Salmonella o sepsis de cualquier etiología. Fármacos como acetaminofén, isoniacida, rifampicina, pirazinamida, ácido valproico, fenitoína, carbamazepina, antivirales. También causas como hepatitis autoinmune, vasculares como síndrome de Budd-Chiari, hepatitis isquémica o infiltrativas como leucemia o linfoma. (4)

Uno de los factores genéticos más relevantes es la mutación en el gen POLG, que codifica la ADN polimerasa gamma mitocondrial. Estas mutaciones pueden aumentar la susceptibilidad a la hepatotoxicidad inducida por fármacos como el ácido valproico, un antiepiléptico ampliamente utilizado. En niños con mutaciones en el gen POLG, la exposición al ácido valproico puede desencadenar una disfunción mitocondrial severa, llevando a una falla hepática aguda (15)

Además, la toxicidad hepática puede ser resultado de reacciones idiosincrásicas mediadas por mecanismos inmunoalérgicos. En estos casos, metabolitos de fase I de ciertos medicamentos se unen a proteínas hepáticas, formando neoantígenos que desencadenan una respuesta inmune en individuos susceptibles. Fármacos como la minociclina, metildopa, diclofenaco, azitromicina, amoxicilina, valproato, fenitoína, lamotrigina e isoniazida han sido asociados con este tipo de reacciones. Clínicamente, estos casos pueden presentar autoanticuerpos y, al reintroducir el fármaco, la sintomatología reaparece rápidamente, lo que dificulta su diferenciación de la hepatitis autoinmune (15,16)

Los mecanismos de lesión hepática se pueden resumir en dos categorías. La primera donde el patógeno o la sustancia tóxica daña directamente los orgánulos celulares o desencadena una vía en cascada intracelular que causa necrosis/apoptosis de los hepatocitos. Y la segunda, en la que la respuesta inmune desencadena mecanismos que convergen en muerte celular mediante apoptosis y necrosis. (6) Los monocitos y macrófagos, después de activarse por la exposición a patrones moleculares asociados al daño (DAMP) y patrones moleculares asociados al patógeno (PAMP), secretan grandes cantidades de citocinas proinflamatorias conocidas como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) causando daño posterior a otros órganos. (7)



La marcada elevación de las transaminasas, acompañados del síndrome clínico se debe interpretar en base a posibles desencadenantes. Los síntomas prodrómicos inespecíficos podrían orientar a virus hepatotrópicos como la etiología, la exposición a fármacos hepatotóxicos como paracetamol, fármacos antituberculosos, antiepilépticos, medicinas complementarias y alternativas apuntan hacia toxicidad. (8) La historia de muerte de un hermano, retraso del desarrollo y convulsiones pueden ser señales de alerta de una enfermedad hepática metabólica subyacente. Una historia de coluria indica hemólisis intravascular, que se puede ver en la enfermedad de Wilson fulminante o infección por el virus de la hepatitis A (VHA) con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa subyacente.(9)

Es importante destacar que, aunque algunas plantas como el cardo mariano pueden estar involucradas en casos de intoxicación hepática, las causas de la falla hepática aguda en niños son diversas y no siempre están relacionadas con la herbolaria. Entre las causas tratables y potencialmente reversibles de la falla hepática aguda en pacientes pediátricos se encuentran la intoxicación por medicamentos, particularmente los fármacos hepatotóxicos, las infecciones virales como la hepatitis aguda y las enfermedades metabólicas que afectan el metabolismo hepático.

La insuficiencia cardíaca congestiva también se ha identificado como una causa reversible en algunos niños, especialmente en aquellos con afecciones cardíacas subyacentes que pueden afectar el flujo sanguíneo hepático. La alta tasa de mortalidad en IHA es atribuible a la falla multiorgánica, sepsis, edema cerebral y sangrado. La insuficiencia hepática hiperaguda y un hígado palpable en la presentación generalmente indican un mejor pronóstico. (12,13)

El manejo de la IHA es un desafío debido a la afectación multiorgánica que requiere un enfoque multidisciplinario y el potencial de un deterioro rápido. La identificación y manejo tempranos de estas condiciones subyacentes pueden permitir la recuperación completa de la función hepática en muchos casos, lo que subraya la importancia de una intervención clínica rápida. El pronóstico depende en gran medida de la edad, y los neonatos y lactantes tienen un mayor riesgo de malos resultados a menos que reciban atención médica rápida y una derivación oportuna a un centro con instalaciones de trasplante hepático. (14)



CONCLUSIONES

La comprensión de la falla hepática aguda en pacientes pediátricos es esencial debido a la velocidad con la que esta condición puede progresar y comprometer la vida del paciente. El tratamiento de soporte es fundamental hasta que se identifique la etiología subyacente de la lesión hepática. Aunque el uso de la medicina natural es frecuente en diversas culturas, se debe tener precaución con los posibles efectos adversos de los remedios herbales, que, si no se administran adecuadamente, pueden contribuir a la toxicidad hepática. El paracetamol, un analgésico comúnmente utilizado, pero que en dosis elevadas puede inducir daño hepático severo debido a la acumulación de un metabolito tóxico, la N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), que agota los niveles de glutatión hepático y causa daño celular. En este caso, la paciente presentó una dosis alta de paracetamol, lo que probablemente contribuyó al desarrollo de IHA. La prevención de intoxicaciones, tanto por medicamentos como por el uso inapropiado de remedios naturales, debe seguir siendo una prioridad, particularmente en poblaciones pediátricas vulnerables.

En conclusión, aunque las causas de IHA en niños pueden ser diversas y complejas, un enfoque multidisciplinario y el tratamiento oportuno son fundamentales para optimizar los resultados y prevenir complicaciones graves.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Samanta A, Poddar U. Pediatric acute liver failure: Current perspective in etiology and management. *Indian J Gastroenterol*. 2024 Apr 1;43(2):349–60.
2. Bansal S, Dhawan A. Acute liver failure. *Indian J Pediatr*. 2006 Oct 1;73(10):931–4.
3. Adukauskienė D, Dockienė I, Naginiene R, Kevelaitis E, Pundzius J, Kupčinskis L. Acute liver failure in Lithuania. *Medicina (B Aires)*. 2008;44(7):536–40.
4. Kathemann S, Bechmann LP, Sowa JP, Manka P, Dechêne A, Gerner P, et al. Etiology, outcome and prognostic factors of childhood acute liver failure in a German single center. *Ann Hepatol*. 2015 Sep 1;14(5):722–8.
5. Bunchman T. Pediatric Fulminant Hepatic Failure: Are We Improving Outcome? *Crit Care Med*. 2016;44(10):1949.



6. Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute Liver Failure: An Update. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018;22(4):773–805. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.009>
7. Zhou Y-J, Gu H-Y, Tang Q-Q, Li F, Zhu J, Ai T, et al. Case report: A case of severe acute hepatitis of unknown origin. *Front Pediatr* [Internet]. 2022 Oct 5 [cited 2024 Sep 1];10:975628. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36275068>
8. Mishra S, Pallavi P. Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure: ESPGHAN and NASPGHAN 2022. *Indian Pediatr*. 2022;59(4):307–11.
9. Mandato C, Vajro P. Pediatric Acute Liver Failure. *Pediatr Rep* [Internet]. 2023 Jul 14 [cited 2024 Sep 1];15(3):426–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37489413>
10. Bijak M. Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaernt.)- Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. *Molecules* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Sep 1];22(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29125572/>
11. Abenavoli L, Izzo AA, Milić N, Cicala C, Santini A, Capasso R. Milk thistle (*Silybum marianum*): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Phyther Res*. 2018;32(11):2202–13.
12. Lal BB, Khanna R, Sood V, Alam S, Nagral A, Ravindranath A, et al. Diagnosis and management of pediatric acute liver failure: consensus recommendations of the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ISPGHAN). *Hepatol Int* [Internet]. 2024 Aug 30 [cited 2024 Sep 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39212863>
13. Almendares O, Baker JM, Sugerman DE, Parashar UD, Reagan-Steiner S, Kirking HL, et al. Deaths Associated with Pediatric Hepatitis of Unknown Etiology, United States, October 2021-June 2023. *Emerg Infect Dis*. 2024 Apr 1;30(4):644–53.
14. R R, Sangameshwar A, Tan YY, Teh Kim Jun K, Tham TY, Cheah Chang Chuen M. Approach to Abnormal Liver Biochemistries in the Primary Care Setting. *Cureus* [Internet]. 2024 Mar 20 [cited 2024 Sep 1];16(3):e56541. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38646392>
15. *Pediatría Integral*. Hepatología en pediatría. 2023 [citado 10 mar 2025]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/tema/hepatologia/>.



16. NPunto. Fallo hepático agudo pediátrico. 2023 [citado 10 mar 2025]. Disponible en:
<https://www.npunto.es/revista/58/fallo-hepatico-agudo-pediatrico>

