



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Falla hepática aguda en niños en el Instituto Nacional de
Salud del Niño 1998 – 2007**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Pediatría

AUTOR

María Janette Leyva Sánchez

LIMA – PERÚ
2009

INDICE

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCION	4
3. MATERIAL Y METODOS	9
4. RESULTADOS	11
5. DISCUSION	24
6. CONCLUSIONES	29
7. RECOMENDACIONES	30
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	32
9. ANEXOS	36

“FALLA HEPATICA AGUDA EN NIÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO 1998 – 2007”

RESUMEN

Objetivos: Los objetivos fueron determinar la frecuencia, características clínicas y de laboratorio de pacientes pediátricos con Falla hepática aguda hospitalizados en el Instituto de Salud del niño en el periodo 1998 – 2007, determinar el porcentaje de supervivencia, causas mas frecuentes, y correlacionar los valores de laboratorio con la supervivencia de los pacientes con Falla Hepática aguda.

Material y métodos: Estudio de tipo descriptivo retrospectivo que consistió en la búsqueda de historias clínicas correspondientes a pacientes menores de 18 años con diagnóstico de falla hepática aguda hospitalizados en el Instituto Nacional de Salud del niño entre los años 1998 y 2007 que cumplieron los criterios de inclusión siguientes: Coagulopatía de causa hepática con Tiempo de Protrombina ≥ 15 segundos o INR ≥ 1.5 en presencia de Encefalopatía hepática, o un Tiempo de Protrombina ≥ 20 segundos o INR ≥ 2 con o sin presencia de Encefalopatía Hepática dentro de las 8 semanas de inicio de los síntomas, excluyéndose a pacientes con hepatopatía crónica. En la ficha de recolección de datos se incluyeron las características clínicas y de laboratorio, terapia administrada y etiología específica encontrada.

Resultados: Se encontraron 45 historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión correspondientes, hallándose una tasa de supervivencia del 57.8%, con

predominancia del sexo masculino 68.9% y una edad promedio de 4.6 años. La etiología infecciosa fue la de mayor prevalencia (46.7%), siendo el virus de hepatitis A el agente etiológico más frecuente. La etiología no infecciosa se presentó en 20% y la indeterminada en 33.3%. Los síntomas de ingreso más frecuentes fueron ictericia y vómitos. Los valores altos de transaminasas, así como los disminuidos de INR y bilirrubinas al ingreso se asociaron a una mayor supervivencia.

Conclusiones: La frecuencia de falla hepática aguda en pacientes pediátricos del Instituto nacional de salud del Niño se ha incrementado en los últimos diez años, con un leve aumento de la supervivencia. La mayor prevalencia de falla hepática aguda se encontró en varones menores de 5 años, cuya principal etiología es la infecciosa y el agente etiológico de mayor prevalencia el virus de Hepatitis A. Los pacientes con valores altos de transaminasas, y valores disminuidos de bilirrubinas e INR al ingreso tuvieron una mayor supervivencia.

INTRODUCCION

La insuficiencia hepática aguda se constituye como una patología infrecuente en población pediátrica pero potencialmente devastadora por lo que es importante tener un conocimiento detallado sobre los aspectos epidemiológicos, clínicos, y de laboratorio de dicha condición, y de esa manera constituir una base para el desarrollo de estudios con el fin de determinar factores pronósticos.

La Falla hepática aguda (FHA) es un proceso de enfermedad multisistémica en la que niños sin antecedente de enfermedad hepática crónica desarrollan una disfunción hepática severa y coagulopatía con o sin encefalopatía, produciendo la muerte o generando la necesidad de trasplante hepático en el 70% de casos aproximadamente ¹. Tray y Davidson definieron Insuficiencia Hepática fulminante como una condición potencialmente reversible como consecuencia de injuria hepática severa, en que el inicio de la encefalopatía se produjo dentro de las ocho semanas de los primeros síntomas de la enfermedad y en la ausencia de enfermedad hepática preexistente. Sin embargo esta definición no concuerda con la complejidad de la condición en la población pediátrica, ya que los estadios tempranos de encefalopatía son muy difíciles de detectar en lactantes y preescolares, los cuales suelen presentar signos de encefalopatía en forma tardía ², por tanto podemos encontrar pacientes con Falla hepática aguda sin encefalopatía asociada.

La primera definición pediátrica de Falla hepática aguda es sugerida por Bhadun y Mieli-Vergani como un “raro desorden multisistémico en que una alteración severa de la función hepática con o sin encefalopatía ocurre en asociación con necrosis hepatocelular en pacientes que no tienen enfermedad hepática crónica subyacente reconocida” ^{2, 10}

El consenso actual del Grupo de Estudio de Falla hepática aguda (PALF) adoptó como definición de Falla hepática aguda en niños, el inicio agudo de disfunción hepática severa asociada a la presencia de coagulopatía de causa hepática evidenciada por Tiempo de Protrombina ≥ 15 seg o INR ≥ 1.5 no corregida por Vitamina K en presencia de Encefalopatía hepática, o un Tiempo de Protrombina ≥ 20 seg o INR ≥ 2 con o sin presencia de Encefalopatía Hepática dentro de las 8 semanas de inicio de los síntomas.¹ Dado que ésta constituye la definición más detallada y aceptada actualmente por los Institutos Nacionales de Salud²⁰, será la que utilizaremos en el presente trabajo para la inclusión de los pacientes al estudio.

La etiología de Falla hepática aguda en pediatría varía con la edad, pudiendo ser divididas en diferentes categorías: infecciosas, metabólicas, infiltrativas, tóxicas, autoinmunes, e isquémicas. Las causas más comunes en neonatos son anomalías metabólicas, por ejemplo galactosemia, tirosinemia, enfermedad de Wilson, hemocromatosis neonatal, hepatitis viral aguda y causas desconocidas. En niños mayores la hepatitis viral, drogas y causas desconocidas son las etiologías más comunes⁶, siendo de mayor frecuencia las de etiología viral con un 72%, y dentro de este grupo al virus de la hepatitis B (VHB) le corresponde el 27-47%^{11,12}. Una historia de consanguinidad entre padres, pobre ganancia ponderal y alteración del neurodesarrollo son sugerentes de algún desorden metabólico subyacente. El antecedente de viajes, drogas, y exposición a toxinas también es importante. Además del acetaminofén, que causa toxicidad relacionada a dosis, reacciones idiosincráticas a drogas han sido descritas con anticonvulsivantes y drogas antituberculosas.

El diagnóstico de falla hepática aguda puede ser dificultoso si signos evidentes de ictericia no se han desarrollado. Generalmente se presenta un pródromo de malestar, náuseas, emesis y anorexia. Se desarrolla ictericia progresiva y la encefalopatía puede ocurrir horas a semanas más tarde. Los síntomas clásicos en adultos (asterixis, temores y fetor hepático) están a menudo ausentes en niños ⁶.

El pronóstico para niños con Falla hepática aguda es pobre para infantes menores de un año, pacientes con sobredosis accidental de acetaminofén y con enfermedad de Wilson presentando Encefalopatía hepática. La recuperación espontánea se produce entre 15 a 20% para aquellos con encefalopatía hepática ⁴.

Diferentes variables clínicas y de laboratorio han sido previamente asociadas con pobre pronóstico en niños, tales como edades menores, presencia de edema cerebral, estado neurológico, falla orgánica multisistémica, tiempo de protrombina prolongado y elevación sérica de amonio, bilirrubina y creatinina. ¹

La verdadera incidencia de falla hepática aguda en niños es desconocida. Aproximadamente 675 trasplantes hepáticos se realizan en niños en Estados Unidos cada año de los cuales el 10-13% son secundarios a Falla hepática aguda, sin embargo no se consideran a aquellos que se recuperan sin requerir trasplante hepático. ⁶

Según las referencias bibliográficas revisadas no se cuenta con datos actualizados sobre Falla hepática aguda en niños de nuestro país en los últimos años. Por otro lado la Falla hepática aguda constituye un proceso fisiopatológico de rápida instalación que presenta un alto índice de complicaciones y mortalidad en el Perú, siendo de vital importancia contar

con información completa y detallada sobre las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes que la desarrollan.

La sobrevida ha mejorado notablemente en la población pediátrica en los últimos años, con el advenimiento del trasplante hepático ^{5, 8} sin embargo no se dispone de las condiciones necesarias para adoptar dicha conducta terapéutica de manera sistemática. Por otro lado, es importante reconocer que el manejo principal en Falla hepática aguda consiste en el cuidado de soporte, dado por el control de los niveles de glucosa, manejo del balance hidroelectrolítico y ácido base. Además esta patología se asocia con una serie de complicaciones tales como edema cerebral (56%), hemorragia (50%), falla renal (30%) y sepsis (15%) que son las principales causas de muerte, lo cual confirma una vez más que la prevención y el manejo apropiado son cruciales para la sobrevivencia del niño. ¹⁷

El conocimiento de las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de pacientes con Falla hepática aguda permitirá tomar acciones preventivas e implementar protocolos de manejo en nuestra institución, lo que redundará en el incremento de sobrevida y disminución de complicaciones asociadas.

El objetivo principal del presente trabajo fue determinar cuál es la frecuencia, y las características clínicas y de laboratorio de pacientes pediátricos con Falla hepática aguda hospitalizados en el Instituto de Salud del niño en el periodo 1998 – 2007

Los objetivos específicos fueron:

- Determinar cuáles son las causas más frecuentes de Falla hepática aguda en niños

- Determinar la frecuencia de Falla hepática aguda según el grupo etáreo y sexo
- Determinar el porcentaje de supervivencia de pacientes con diagnóstico de Falla hepática aguda
- Correlacionar los valores de laboratorio con la supervivencia de los pacientes con Falla Hepática aguda

MATERIALES Y METODOS

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo longitudinal

La población de estudio está conformada por todos los pacientes con diagnóstico de Falla hepática aguda, hospitalizados durante el periodo 1 de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2007 en el INSN.

Se seleccionaron las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

1° Evidencia bioquímica de injuria hepática aguda determinada por la elevación de transaminasas de al menos el doble de su valor normal.

2° Coagulopatía de causa hepática evidenciada por Tiempo de Protrombina ≥ 15 segundos o INR ≥ 1.5 no corregida por Vitamina K en presencia de Encefalopatía hepática, o un Tiempo de Protrombina ≥ 20 segundos o INR ≥ 2 con o sin presencia de Encefalopatía Hepática dentro de las 8 semanas de inicio de los síntomas.

Se excluyeron a aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática crónica.

Posteriormente se procedió a solicitar las actas de estadística del periodo comprendido entre enero de 1998 y diciembre 2007, con los números de las historias clínicas de pacientes cuyo diagnóstico de egreso correspondió a Falla hepática aguda o falla hepática no especificada, y posteriormente se revisaron estas historias en el archivo de Historias clínicas del INSN para verificar que reúnan los criterios de inclusión ya especificados, y seguidamente se realizó el llenado de la Ficha de Recolección de datos que se adjunta en la sección de Anexos del presente trabajo. En cada ficha se consignaron los siguientes datos: Número de

historia clínica, edad, sexo, procedencia, datos clínicos (tiempo de enfermedad, tiempo de inicio de la encefalopatía, tiempo de hospitalización, signos y síntomas de ingreso y durante la hospitalización), datos de laboratorio, y etiología.

Se construyó una base de datos con las variables consignadas en el Software SPSS 13.0. para su ingreso. Una vez recogidos y depurados los datos, se realizó un análisis descriptivo de las variables para su posterior presentación en frecuencias y porcentajes. Se elaboraron las tablas y gráficos correspondientes. Para el procesamiento de datos se utilizó igualmente el Software SPSS 13.0.

RESULTADOS

Durante el período de estudio de este trabajo, se obtuvieron 45 historias clínicas correspondientes a pacientes con diagnóstico de falla hepática aguda hospitalizados entre 1998 y 2007, que cumplieron con los criterios de inclusión ya especificados.

El 68.9% de pacientes fueron de sexo masculino, y el 31.1% se encontraba en el grupo etario de menores de 5 años, siendo el promedio de edad 4.6 años, la edad mínima de 6 meses y la máxima de 16 años.

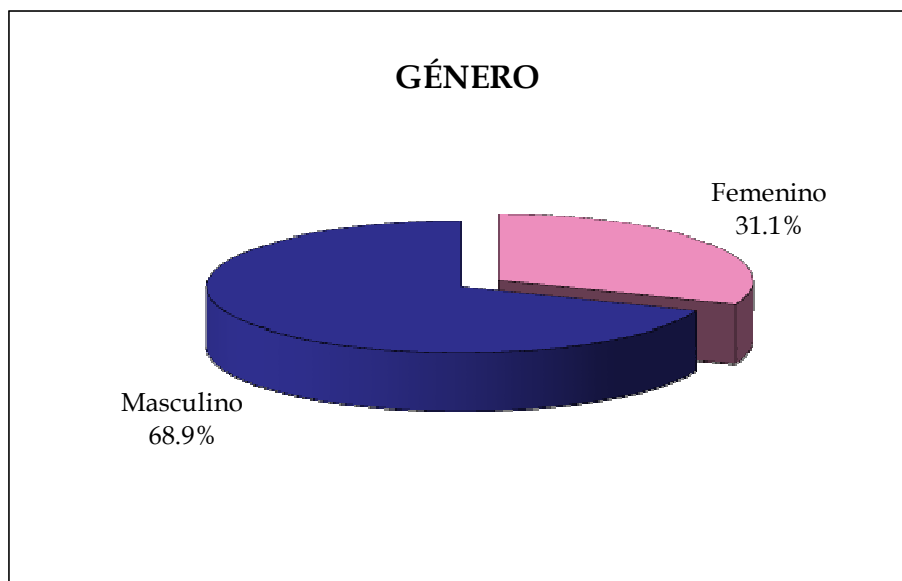


Figura N° 1: Falla hepática aguda en niños de acuerdo a sexo

GRUPOS DE EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
De 0 a 5 años	34	75,6
6 a 10 años	7	15,6
11 a 16 años	4	8,9
Total	45	100,0

Tabla N° 1: Falla hepática aguda en niños de acuerdo a grupo etario

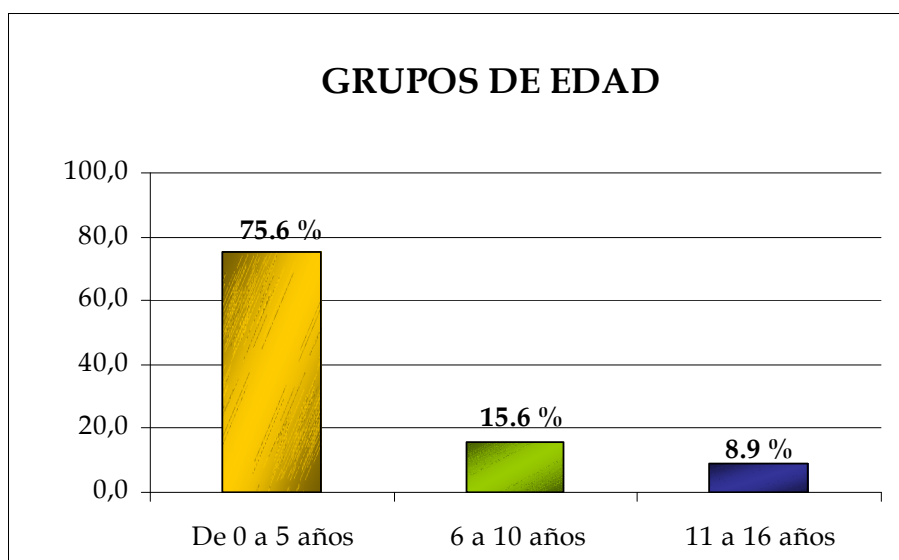


Figura N° 2: Falla hepática aguda en niños de acuerdo a grupo etario

En cuanto a la etiología se pudo observar que cerca del 50% fue de causa infecciosa, y en la tercera parte del total no se encontró una causa específica debido a ausencia o parcial reporte de marcadores virales en las historias clínicas. Dentro de la causa infecciosa 18 casos (94.7%) se debieron a Hepatitis viral A, y 1 caso (5.3%) a hepatitis B, con respecto a la causa no infecciosa 8 casos (88.9%) se debieron a una hepatitis tóxica por drogas de tipo no acetaminofén siendo la isoniazida la más frecuente, y sólo 1 caso (11.1%) se debió a hepatitis tóxica por acetaminofén.

ETIOLOGÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Infecciosa	21	46,7
No infecciosa	9	20,0
Indeterminada	15	33,3
Total	45	100,0

Tabla N° 2: Etiología de Falla Hepática aguda en niños

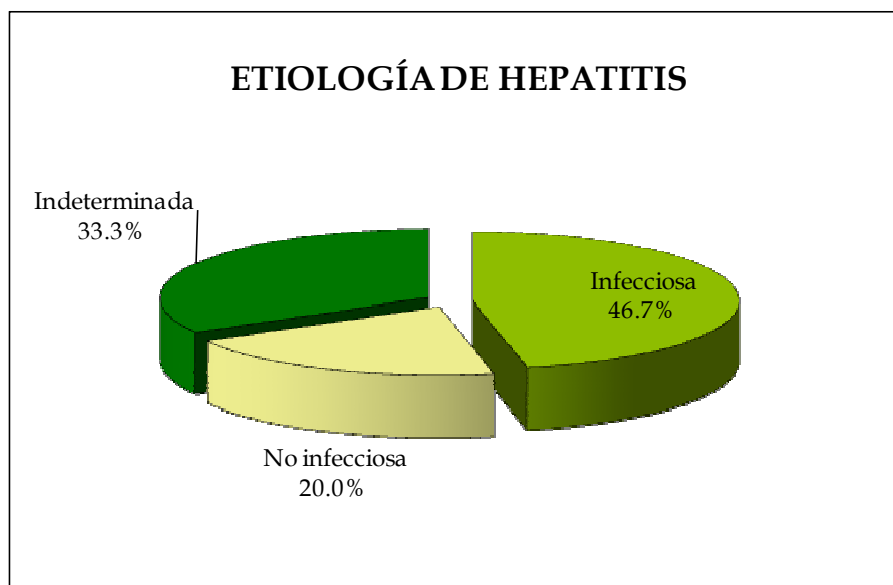


Figura N° 3: Etiología de Falla Hepática aguda en niños

La mortalidad absoluta se registró en un 42.2% tal como lo indica el siguiente gráfico

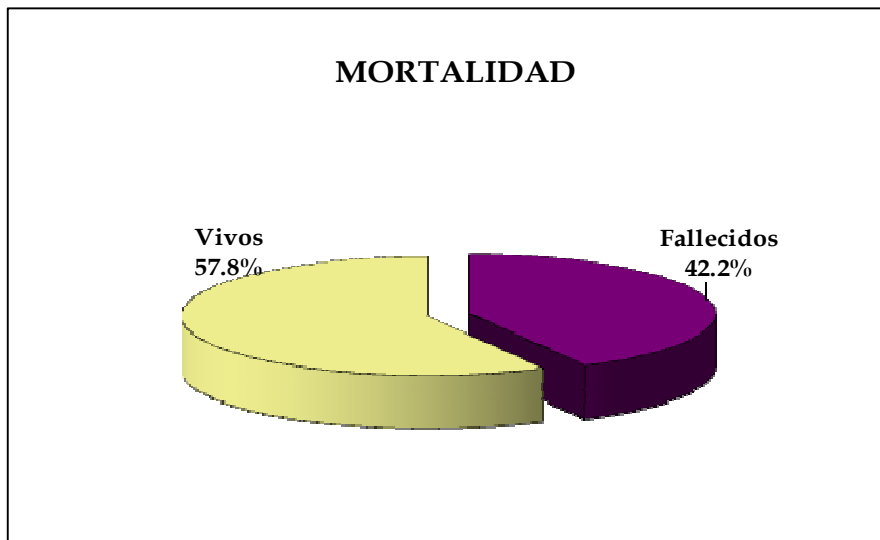


Figura N° 4: Mortalidad en falla hepática aguda en niños

En el siguiente gráfico se observa la procedencia de los pacientes del estudio, en la cual encontramos que la tercera parte de éstos proviene de las diferentes provincias del Perú, ya que nuestro hospital se caracteriza por un centro de referencia a nivel nacional.

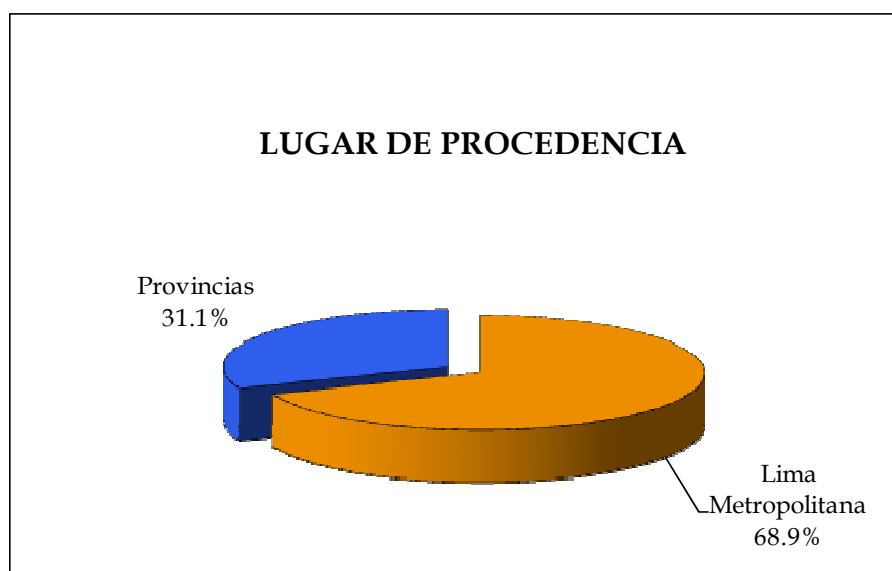


Figura N°5 : Lugar de procedencia de niños con falla hepática aguda

En la tabla No 3 se describen las diferentes características de acuerdo a la etiología encontrándose una predominancia del sexo masculino independientemente de la etiología, un tiempo de enfermedad previo a la hospitalización que oscila entre 12 y 17 días (en promedio 14.5 días), siendo la ictericia el síntoma de ingreso más frecuente. Así mismo el tiempo de hospitalización comprende entre 10.3 y 13.8 días (en promedio 12.3 días), y el síntoma más frecuente durante la hospitalización fue la ictericia en la causa infecciosa, y la encefalopatía (en sus diferentes grados) en la causa no infecciosa. En cuanto a la mortalidad se observó que ésta asciende hasta en un 55.6 % en la causa no infecciosa, hasta 23.8% en la causa infecciosa, y el 60% de aquellos que tuvieron causa indeterminada.

CARACTERÍSTICAS	ETIOLOGÍA		
	INFECCIOSA	NO INFECCIOSA	INDETERMINADA
Sexo (hombre/mujer)	2/1	5/4	4/1
Edad *	5.38 ± 3.6	5.22 ± 4.238	3.27 ± 3.4
Procedencia (Lima/Provincias)	2/1	5/4	4/1
Tiempo de enfermedad **	13.5	12.7	17.2
Tiempo de hospitalización **	13.8	12.3	10.3
Tiempo de inicio de encefalopatía **	3.4	1.7	3.7
Síntoma de ingreso más frecuente	Ictericia	ictericia y vómito	Ictericia
Síntoma más frecuente durante hospitalización	Ictericia	encefalopatía hepática	Ictericia y encefalopatía
Recibieron:			
Soporte ventilatorio n (%)	2 (9.5)	2 (22.2)	5 (33.3)
Soporte vasopresor/inotrópico	3 (14.3)	0	4 (26.7)
Transfusión de paquete globular	3 (14.3)	4 (44.4)	10 (66.7)
Transfusión de plasma fresco congelado	16 (76.2)	7 (77.8)	13 (86.7)
Mortalidad n (%)	5 (23.8)	5 (55.6)	9 (60.0)
Total	21	9	15
* años ** días			

Tabla N° 3: Características clínicas y terapéutica requerida de acuerdo a etiología

En cuanto a etiología se observa la predominancia de los menores de 5 años en los tres grupos etiológicos, a predominio de los de causa indeterminada.

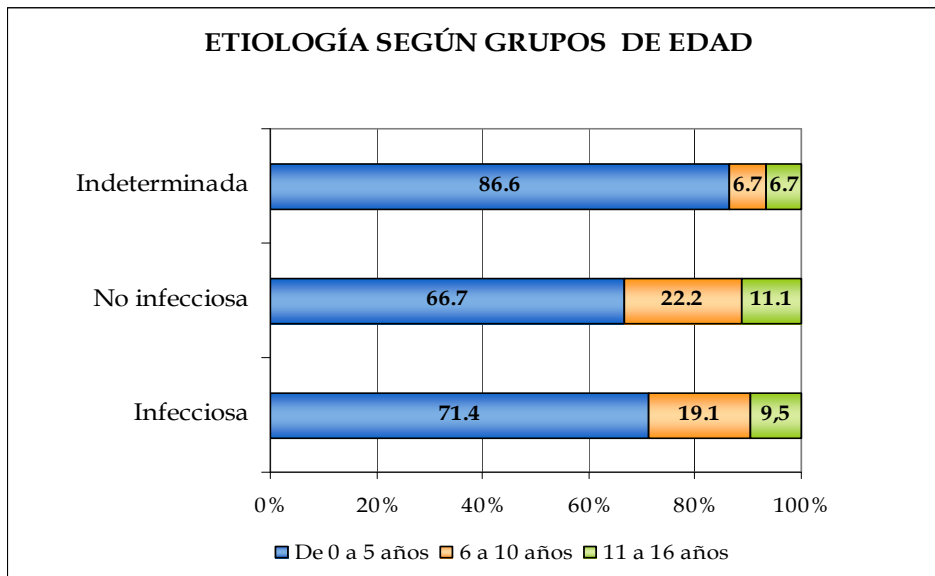


Figura N°6: Etiología según grupo etario

El inicio de encefalopatía según la anamnesis fue menor de 7 días previos al ingreso en el 77% de pacientes, de los cuales el 42.3% presentó dicho síntoma el mismo día del ingreso

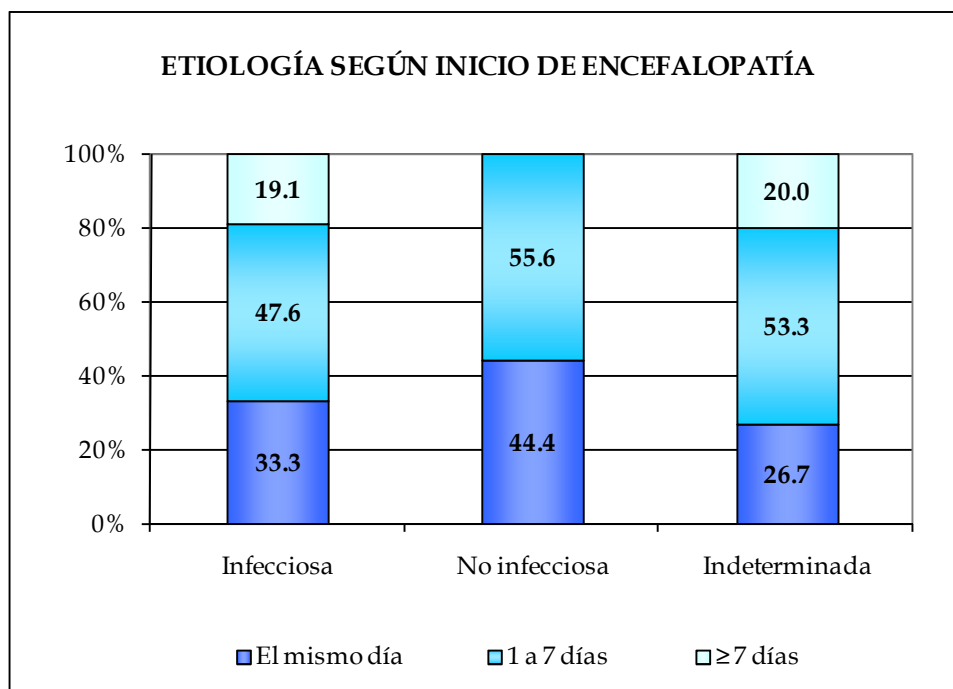


Figura N°7: Etiología según inicio de encefalopatía

La figura No 8 muestra una mayor mortalidad en el grupo de causa indeterminada (60%), así mismo la mortalidad en pacientes con falla hepática aguda de causa no infecciosa duplica a aquellos de causa infecciosa (55.6 vs 23.8%); y en la figura 9 se observa la mortalidad de acuerdo al grupo etario, la cual no muestra diferencia significativa entre los diferentes grupos.

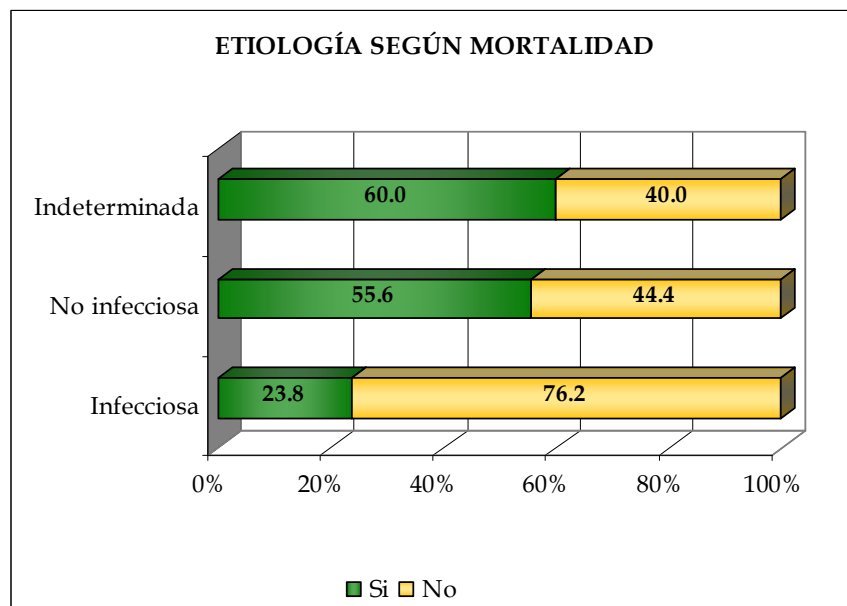


Figura N°8: Etiología relacionada a mortalidad

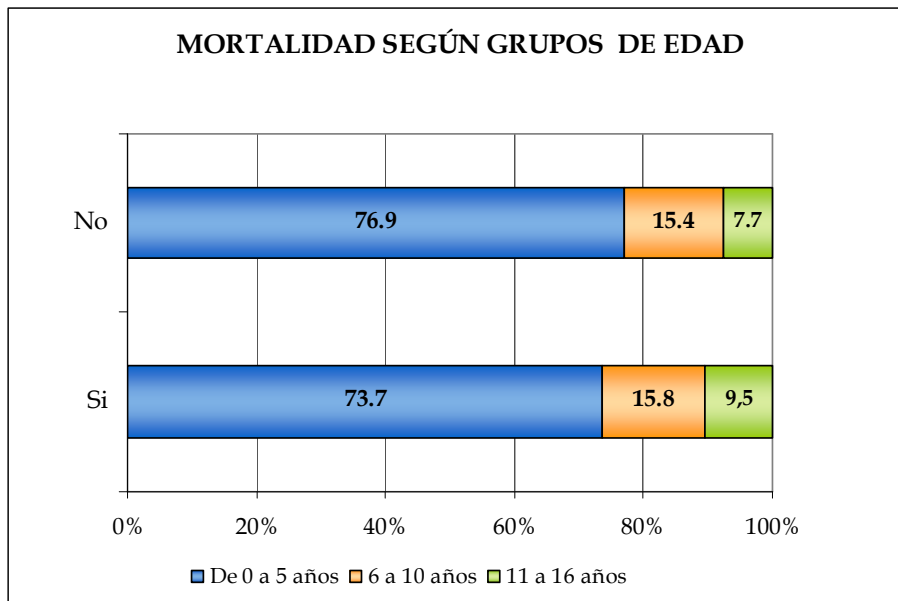


Figura N°9: Mortalidad según grupo etario

En la siguiente tabla se muestra que de la totalidad de pacientes fallecidos, el 63.2% tuvieron más de dos semanas de tiempo de enfermedad previo al ingreso lo cual se correlaciona con el hecho de que muchos de esos pacientes son derivados de los diferentes hospitales a nivel nacional donde han recibido medidas de soporte previo. Por otro lado, el 84% de pacientes fallecidos presentaron encefalopatía en menos de 7 días previos al ingreso.

CARACTERÍSTICAS	MORTALIDAD			
	Si		No	
	n	%	n	%
Género				
Femenino	4	21.1	10	38.5
Masculino	15	78.9	16	61.5
Edad				
De 0 a 5 años	14	73.7	20	76.9
6 a 10 años	3	15.8	4	15.4
11 a 16 años	2	10.5	2	7.7
Tiempo de enfermedad				
1 semana	4	21.1	10	38.5
2 semanas	3	15.8	6	23.1
Más de 3 semanas	12	63.2	10	38.5
Inicio de encefalopatía				
< 7 días antes del ingreso	16	84.2	22	84.6
≥ 7 días antes del ingreso	3	15.8	4	15.4

Tabla N° 4: Características clínicas de acuerdo a mortalidad

En la tabla No 5 se muestran los diferentes valores de laboratorio al ingreso y egreso de la hospitalización de los pacientes de acuerdo a la etiología, observándose niveles más altos de transaminasas (TGO/TGP) de ingreso en los pacientes con falla hepática aguda de etiología infecciosa con respecto a las otras causas.

LABORATORIO	Promedio Total	ETIOLOGÍA		
		Infecciosa	No infecciosa	Indeterminada
Nivel de hematocrito (%)				
Ingreso	32.4	33.7	33.8	29.7
Egreso	28.8	29.8	27.9	28.2
Nivel de TGO/AST (U/L)				
Ingreso	2081.4	2629.2	1836.9	1461.2
Egreso	456.7	411.4	88.5	773.9
Nivel de TGP/ALT (U/L)				
Ingreso	1866.0	2601.7	1985.7	813.2
Egreso	344.7	347.6	290.0	376.7
Nivel de Bilirrubina (mg/dl)				
Ingreso	16.4	15.8	17.7	16.6
Egreso	15.4	9.2	31.9	18.2
Nivel de creatinina (mg/dl)				
Ingreso	0.7	0.7	0.6	0.8
Egreso	0.5	0.5	0.4	0.6
Tiempo de protombina (seg)				
Ingreso	24.3	24.5	22.6	25.1
Egreso	18.3	17.1	21.1	18.5
Nivel de INR				
Ingreso	2.0	2.0	2.0	2.0
Egreso	1.5	1.4	1.6	1.5
Nivel de albúmina (mg/dl)				
Ingreso	3.2	3.3	2.8	3.3
Egreso	3.2	3.3	3.1	3.1

Tabla N° 5: Parámetros laboratoriales al ingreso y egreso de acuerdo a etiología

El 73.3% de pacientes presentaron algún grado de encefalopatía al ingreso. En la tabla No 6 se observa mayor mortalidad (61%) en pacientes que ingresaron con encefalopatía grado II.

GRADO DE ENCEFALOPATÍA	MORTALIDAD					
	Si		No		Total	
	n	%	n	%	n	%
Grado I	6	46.2	7	53.8	13	100.0
Grado II	11	61.1	7	38.9	18	100.0
Grado III	1	25.0	3	75.0	4	100.0
Total	18	51.4	17	48.6	35	100.0

Tabla N° 6: Mortalidad según grado de encefalopatía al ingreso

En la siguiente tabla a diferencia de la anterior, si se observa un incremento en la frecuencia de la mortalidad directamente proporcional al grado de encefalopatía durante la hospitalización.

GRADO DE ENCEFALOPATÍA	MORTALIDAD					
	Si		No		Total	
	n	%	n	%	n	%
Grado I	1	12.5	7	87.5	8	100.0
Grado II	5	35.7	9	64.3	14	100.0
Grado III	8	57.1	6	42.9	14	100.0
Grado IV	3	60.0	2	40.0	5	100.0
Total	17	41.5	24	58.5	41	100.0

Tabla N° 7: Mortalidad según grado de encefalopatía durante la hospitalización

En la tabla No 8 se muestra que entre los sobrevivientes por FHA se encontraron mayores niveles promedio de transaminasas y albúmina, así como un menor nivel de bilirrubina e INR al ingreso, que entre los fallecidos.

Mortalidad	Niveles de Laboratorio al Ingreso							
	Hematocrito	TGO/AST	TGP/ALT	Bilirrubina	Creatinina	Protombina	INR	Albúmina
Si	31.79	1453.75	1395.03	18.17	0.79	27.20	2.35	2.98
No	32.81	2540.12	2223.86	14.96	0.65	22.24	1.78	3.37

Tabla N° 8: Valores promedio de exámenes de laboratorio al ingreso asociado a mortalidad

En la tabla No 9 se observa que entre los sobrevivientes se encontraron menores niveles promedio de transaminasas, bilirrubinas e INR, y un mayor nivel de albúmina, en los exámenes de egreso, con respecto a los fallecidos.

Mortalidad	Niveles de Laboratorio al Egreso							
	Hematocrito	TGO/AST	TGP/ALT	Bilirrubina	Creatinina	Protombina	INR	Albúmina
Si	26.94	602.72	446.27	21.81	0.60	25.36	2.07	2.96
No	30.32	374.99	285.45	11.18	0.45	14.25	1.10	3.36

Tabla N°9: Valores promedio de exámenes de laboratorio al egreso asociado a mortalidad

DISCUSION

En este estudio se encontraron 45 casos de falla hepática aguda en un periodo de 10 años (1998-2007) con una supervivencia absoluta del 57.8%, a diferencia de los 29 casos registrados en el Instituto de salud del niño entre los años 1988- 1997, con una supervivencia del 31%⁹, así como de los 38 casos que fueron diagnosticados en 10 años en el Hospital Luis Calvo Mackena de Santiago de Chile²³, y 31 casos en 8 años con 28% de supervivencia en un estudio inglés²⁴, observándose un incremento progresivo de la supervivencia, probablemente relacionado al hecho de que los pacientes buscan atención médica en forma pronta y a una detección y referencia precoz por parte de los profesionales de la salud en el caso de los pacientes que provienen de otras provincias del país.

En países desarrollados la causa de falla hepática aguda difiere de acuerdo a la edad y localización geográfica. En Inglaterra, los niños menores de 2 años, la linfocitosis hemofagocítica, hepatitis criptogénica y enfermedades metabólicas constituyen el 75% de casos. En contraste en Francia, según el estudio de De Victor et al. realizado en 56 niños, se encontró que la hepatitis viral e inducida por drogas son las causa mas importantes¹⁸.

En referencia a América Latina tenemos que en Chile la etiología conocida de mayor frecuencia es la relacionada con el virus de la hepatitis A (VHA) con 68%¹²; nuestro país es zona endémica de hepatitis A, con una prevalencia de anticuerpos contra el VHA de 92.2%¹³; en un estudio publicado, en pacientes hospitalizados en el Instituto de Salud del Niño (ISN) con el diagnóstico de hepatitis, entre enero a diciembre de 1995, se reportó 4.69% de casos de FHF por el VHA¹⁴, porcentaje mayor en comparación a la literatura mundial 0.14 a 0.35%^{15, 16}. Entre los años 1988 y 1997, en el Instituto del salud del niño, el

VHA fue la primera causa de falla hepática aguda, alcanzando el 44.4% ⁹ En nuestro estudio se determinó que el 46.7% de pacientes fueron de causa infecciosa, de los cuales el 94.7% se debieron a Hepatitis A (40% del total) y 1 caso (5.3%) a hepatitis B. (tabla No 1 y 2).

Así mismo, en el año 2008 en el Instituto Nacional de Salud del Niño se registraron 8 casos de falla hepática aguda en menores de 18 años, hallándose una mortalidad del 50%, 2 de ellos (25%) tuvieron como etiología la Hepatitis viral A. De los sobrevivientes, en el 100% se constató como etiología a la Hepatitis viral A, con lo cual se observa una clara tendencia al incremento de dicha agente etiológico en los casos hospitalizados por falla hepática aguda, por lo que teniendo como referencia a otros países Latinoamericanos donde se ha logrado disminuir la tasa de morbimortalidad y necesidad de trasplante hepático, debemos focalizar nuestra atención a dicho agente etiológico para tomar las acciones preventivas correspondientes, siendo recomendable incorporar la vacuna contra Hepatitis viral A en el Programa ampliado de inmunizaciones ya que si bien es cierto se trata de una complicación infrecuente de la Hepatitis viral aguda, ésta acarrea una morbimortalidad elevada, y que genera grandes costos en cuanto a hospitalización y cuidados de soporte en unidades de cuidados intensivos a nivel nacional.

En lo que respecta a la causa no infecciosa, que comprendió 9 casos (20%), tenemos que 8 casos (88.9%) se debieron a una hepatitis tóxica por drogas de tipo no acetaminofén siendo la isoniazida la más frecuente, y sólo un caso (11.1%) se debió a hepatitis tóxica por acetaminofén, en cuanto a la Isoniazida se sabe que es una droga hepatotóxica ^{26, 27} existiendo relación temporal con el inicio de la profilaxis TBC, y ausencia de condiciones que explicarían la lesión hepática ²⁶, aunque el tiempo de presentación del cuadro en la

edad pediátrica no está dentro de lo usual (2 a 60 días, promedio 20 días), en la población en general si se halla dentro del rango (2-120 días) ²⁵

Al igual que en el estudio realizado con 348 niños en el Children's Hospital of Pittsburgh en el que la causa indeterminada alcanzó un 49%,(4) y el estudio previo realizado en nuestro país en el que se encontró un alto porcentaje de causa indeterminada 37.9% ⁹, en nuestro estudio obtuvimos un 30% del total, lo cual no solo se debería a la limitación para completar los estudios de carácter diagnóstico (infecciosos, metabólicos, inmunológicos), ya que porcentajes similares se han encontrado en sistemas de salud en los cuales no existen dichas limitaciones, por lo cual este hecho aporta una oportunidad para la investigación.

En cuanto a las características clínicas encontramos que el tiempo de enfermedad fue en promedio de 12.3 días en los de etiología no infecciosa y 13.8 días en aquellos de causa infecciosa (tabla No 3), cifras similares a las encontradas en estudios previos, independientemente de la etiología ⁹.

El síntoma de ingreso más frecuente fueron la ictericia y vómitos, a diferencia de estudios anteriores donde se señalan la encefalopatía y vómitos, como los de mayor frecuencia ⁹, en este hecho hay que considerar que en el Instituto Nacional de Salud del Niño se reciben muchos pacientes transferidos de otras provincias lo cual modificaría la frecuencia de los síntomas de ingreso por haber sido previamente tratados en hospitales de segundo y tercer nivel de complejidad, por otro lado el hallazgo de encefalopatía en la historia de la enfermedad puede pasar por desapercibido por los familiares dado que en el nivel inicial de

compromiso de conciencia suele ser mínimo, caracterizado por confusión y cambios de estado de humor.

Por otro lado, no se encontró correlación entre el grado encefalopatía al ingreso y la mortalidad, lo que si se evidenció en relación al grado de encefalopatía durante la hospitalización, hallándose mortalidades porcentuales 12.5, 35.7, 57.1 y 60% de acuerdo a los grados I, II, III y IV de encefalopatía respectivamente. (tablas No 6 y 7)

El tiempo de hospitalización fue de 13.8 y 12.3 días en aquellos de causa infecciosa y no infecciosa respectivamente, contando los días de estabilización en la Unidad de Cuidados Intensivos, donde recibieron soporte ventilatorio (20%), vasopresor (15.6%) y transfusional (paquete globular 37.8% y plasma fresco congelado 80%), y posteriormente su pase a sala común en aquellos que sobrevivieron, lo cual sugiere altos costos de hospitalización en esta población. (tabla No 3)

En cuanto a los exámenes auxiliares, los valores promedio de pruebas de función hepática estuvieron dentro de límites compatibles con FHF ¹²; según sobrevida existe diferencia al comparar los valores promedio de: TGO, TGP, bilirrubina total e INR, teniendo mejor pronóstico en cuanto a supervivencia, aquellos con valores altos de transaminasas, y valores bajos de INR y bilirrubina total al ingreso, lo cual nos habla de una respuesta hepática con preservación de su arquitectura, y función en el grupo de sobrevivientes. (tabla No 8)

Al agrupar según la causa, en infecciosas y no infecciosas, existió marcada diferencia entre los valores promedio de TGO (infecciosa: 2629 U/L, no infecciosa: 1836 U/L), y TGP (infecciosa: 2601U/L, no infecciosa: 1985 U/L), siendo ambos valores más elevados en el

grupo de infecciosas, no encontrándose mayores diferencias en los valores de bilirrubinas a diferencia de estudios previos que muestran valores de bilirrubinas en la etiología infecciosa que triplican a los de la etiología no infecciosa⁹.

CONCLUSIONES

- 1.- La frecuencia de falla hepática aguda en pacientes pediátricos del Instituto nacional de salud del Niño se ha incrementado en los últimos diez años.
- 2.- Se encuentra un leve incremento en la supervivencia de pacientes con falla hepática aguda con respecto a la década previa.
- 3.- La mayor prevalencia de falla hepática aguda se encontró en el sexo masculino y menores de 5 años.
- 4.- La principal etiología de falla hepática aguda en niños continúa siendo la causa infecciosa, y el agente etiológico de mayor prevalencia el virus de Hepatitis A.
- 5.- La principal etiología no infecciosa fue la hepatitis tóxica por drogas no acetaminofén, siendo la Isoniazida, la droga asociada más frecuente.
- 6.- Existe una alta prevalencia de causa indeterminada de falla hepática aguda en niños
- 7.- La ictericia y vómitos constituyen los síntomas más frecuentes al ingreso.
- 8.- El grado de encefalopatía durante la hospitalización se correlaciona en forma directamente proporcional a la mortalidad de los pacientes.
- 9.- Los pacientes con valores altos de transaminasas, y valores bajos de bilirrubinas e INR al ingreso tuvieron una mayor supervivencia.

RECOMENDACIONES

- 1.- Todos los niños con Hepatitis viral aguda A deberían ser reportados y sometidos a vigilancia durante su evolución porque un porcentaje podría desarrollar falla hepática aguda.
- 2.- Coordinar acciones con los Ministerios de economía y salud para mejorar las condiciones de salubridad pública mediante el suministro de servicios de agua y desagüe a la mayor parte de la población peruana, especialmente en los sectores de mayor pobreza.
- 3.- Realizar campañas informativas a la población acerca de la Hepatitis viral aguda, considerando las manifestaciones clínicas principales, complicaciones asociadas y prevención a través de las medidas de saneamiento ambiental (eliminación de excretas, filtración y desinfección de aguas) e higiénico-dietéticas (lavado de manos, cocción adecuada de alimentos).
- 4.- Coordinar acciones con el Ministerio de Salud para la pronta incorporación de la vacuna contra Hepatitis viral A en el Programa ampliado de inmunizaciones, ya que si bien es cierto la falla hepática aguda es una complicación infrecuente, genera una alta morbimortalidad y por tanto altos costos de hospitalización y cuidados de soporte en unidades de cuidados intensivos a nivel nacional.

5.-Monitoreo permanente de pacientes que reciben Isoniazida como profilaxis o tratamiento de la tuberculosis, por constituir la droga más asociada a hepatitis medicamentosa y secundariamente a falla hepática aguda

6.-El manejo de la falla hepática aguda en niños debe ser agresivo y rápido, para incrementar las posibilidades de supervivencia de esta población.

7.- Realizar estudios de investigación de tipo prospectivo para valorar la significancia estadística de los parámetros de laboratorio indicados en este trabajo, y así determinar el pronóstico de supervivencia de pacientes con falla hepática aguda desde su ingreso a la hospitalización.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Liu E, Mackenzie T. , Dobyns E., Parikh Ch, Sokol R at el. Characterization of acute liver failure and development of a continuous risk of death staging system in children. Journal of Hepatology 2006, 44: 134- 141,
2. Dhawan Anil. **Acute liver failure in childhood** Journal of Gastroenterology and Hepatology 2004, 19: S382- S385
3. Ciocca M. Ramonet M, Cuarterolo M, Lopez S, Cernadas C at el **Prognostic Factors in Pediatric Acute Liver Failure** Arch Dis Child 2006
4. Squires, R., Shneider B., Bucuvalas J, at el. Acute Liver Failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. The Journal of Pediatric. 2006, 652- 658
5. Rivera T, Pendera. Delayed Encephalopathy in Fulminant Hepatic Failure in the Pediatric Population and the Role of liver Transplantation. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1997; 24:128-34.
6. Ciocca M, Moreira-Silva SF, Alegría S, Galoppo MC Ruttiman R et al. **Hepatitis A as an etiologic agent of acute liver failure in Latin America** Pediatr Infect Dis J. 2007 26 (8): 711-5

7. Tagle Arróspide FM. Hepatitis Viral Aguda. Datos epidemiológicos, clínica, curso y tratamiento de 27 casos en al Hospital Cayetano Heredia 1989 (tesis bachiller en medicina). Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1988.
8. Meerman Jg, Zulstra J.J, Schwelse. **Acute Liver Failure, Spontaneous Recovery or Transplantation?**. Scand J Gastroenterol 1997; 32 suppl 223:55-9.
9. Artica Graciela, Rivera Juan, Santiago Márquez. **Falla Hepática fulminante en niños**. Rev Gastroenterol Perú 1998 Vol. 18, N° 3 Lima Perú
10. Bhaduri Br, Mieli-Vergani G. **Fulminant hepatic failure: pediatric aspects** Seminars Liver Dis 1996; 16: 349-55
11. Mas A, Rodés J. **Fallo hepático fulminante**. The Lancet 1997, 31(2): 115-19.
12. Cordero J, Baeza J. **Falla Hepática Fulminante en niños**. Rev Med Chile 1990; 118:753-58.
13. Mendez MI, Arce Me. **Prevalencia de marcadores serológicos de Hepatitis vírica en diversos grupos de población del Perú**. Boletín of Sanit Panam 1989,106 (2).
14. Sapayco JI. **Falla Hepática Fulminante por Hepatitis A en niños. Estudio de casos en el Instituto de Salud del niño durante 1995** (tesis de bachiller en medicina). Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1997,61 pp.
15. Neil Mc, Hoy Jf, Richards. **Aetiology of fatal viral Hepatitis in Melbore: A retrospective study**. Med J Aust 1984; 141: 637-640.

16. Papaevangelou G, Tarsopoulos W, Roumeliotou, Kalayannis, And Richardson C. **Etiology of Fulminant viral hepatitis in Greece.** Hepatology 1984; 4: 369-72.
17. Dhawan A, Aw Marion, **Acute Liver Failure** Indian Journal of Pediatrics,2002 Vol 69: 87- 91
18. Seah Lee W., Mc Kiernan P., Anne Kelly D. **Etiology, outcome and prognostic Indicators of Childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005 Vol 40, 5: 575- 581
19. Trejo Ja, Perez, Soria Suarez N, Garduño-Espinoza J y otros. **Construcción y validación de una guía clínica para el diagnóstico etiológico de Hepatoesplenomegalia en niños.** Bol Med Hosp Infant 1995; 52 (3): 160-67
20. Squires R, Sokol R, Shneider B, Bucuvalas J, Soriano H Rosenthal P et al. **Encephalopathy at presentation predicts outcome for children with acute liver failure (ALF)** Hepatology 2002; 36: 167 A
21. Devictor D, Tahiri C, Russet A, et al. **Management of fulminant hepatic failure in children: an analysis of 56 cases** Crit Care Med 1993; 21: S348-9
22. Cochrane J, Losek J **Acute Liver Failure in Children** Pediatric Emergency Care 2007 23 (2)
23. Cordero J, Baeza J. **Falla Hepática Fulminante en niños.** Rev Med Chile 1990; 118:753-58.

24. O'Grady J.G, Gimson A, O'Brien C.J. Controlled trials of charcoal haemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988; 94: 1186-92.
25. Luna E. **Tuberculosis hepática.** (tesis de bachiller en medicina). Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1983. 126 pp.
26. Gerald L, Mandell, Sande A. Drugs used in the chemotherapy of Tuberculosis and Leprosy. In: *The pharmacological basis of therapeutics.* Goodman and Gilman's 8va. edición, 1993, cap 14, pag. 1146-49.
27. Mitchell I, Wenden J. **Anti-tuberculous therapy and acute liver failure.** *Lancet* 1995 Mar 4; 345 (8949): 555-6.

ANEXOS

Anexo 1:

DEFINICION DE TERMINOS

1.- Injuria hepática aguda: Evidencia de injuria hepática determinado por el incremento de transaminasas al doble de su valor normal.

2.- Falla hepática aguda: Injuria hepática aguda asociada a la coagulopatía de causa hepática caracterizada por un tiempo de protrombina (TP) ≥ 15 seg o INR ≥ 1.5 no corregidas por Vitamina K parenteral en presencia de encefalopatía aguda o un TP ≥ 20 seg o INR ≥ 2 en presencia o ausencia de Encefalopatía hepática aguda, dentro de las 8 semanas de inicio de la injuria hepática.

3.- Enfermedad hepática crónica: Antecedente de enfermedad hepática crónica diagnosticada previamente (cirrosis, o fibrosis) y/o asociación de síntomas y signos de enfermedad hepática crónica: telangiectasias, ginecomastia, eritema palmar, ictericia, circulación colateral.

4.- Encefalopatía hepática: Alteración del estado mental que ocurre en pacientes con falla hepática, en el presente trabajo se utilizará la escala de la Clasificación de Encefalopatía hepática adaptada a lactantes y niños (22)

Grado I Confuso, cambios de humor

Grado II Somnoliento, conducta inapropiada

Grado III Estuporoso, pero obedece órdenes simples

Grado IV A Comatoso pero despierta con estímulo doloroso

B Coma profundo, no despierta con ningún estímulo

5.- Toxicidad por acetaminofén: injuria hepática asociada a la ingestión aguda de 100 mg/kg de la droga dentro de un periodo de 24 h.

6.- Hepatitis inducida por drogas no acetaminofén: Establecido si existió relación temporal entre la exposición a una droga sospechosa y el inicio de la falla hepática aguda.

7.- Hepatitis autoinmune: Fue establecido si el paciente tuvo ≥ 1 test de autoanticuerpo positivo: anticuerpo antinucleares $\geq 1:80$, anticuerpo antimúsculo liso $\geq 1:20$, anticuerpo antimicrosomales de hígado o riñón $\geq 1/20$ y sin evidencia serológica de hepatitis viral.

8.- Hepatitis viral A, B o C: Fue confirmada mediante métodos de diagnóstico serológicos.

9.-Falla hepática aguda de causa indeterminada: **Si se descartaban las causas mencionadas anteriormente se catalogó la etiología como indeterminada.**

ANEXO 2 :

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

I.- DATOS EPIDEMIOLOGICOS

No Historia Clínica:

Fecha de nacimiento:

Fecha de ingreso:

Sexo: F M

Fecha de alta o deceso:

Edad:

Procedencia: _____

II.- DATOS CLINICOS:

Tiempo de enfermedad: días

Tiempo de inicio de encefalopatía: días

Tiempo de hospitalización: días

Signos y síntomas al ingreso:

Tiempo de presentación (No de días antes del ingreso)

	SI	NO
Ictericia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Convulsiones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vómitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ascitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hemorragia digestiva

Encefalopatía hepática

Grado

I

II

III

IV

Características clínicas durante la hospitalización

**Tiempo de persistencia
de síntomas (días)**

Ictericia SI NO

Convulsiones

Vómitos

Ascitis

Hemorragia digestiva

Encefalopatía hepática

Grado:

I

II

III

IV

Soporte ventilatorio

Soporte vasopresor/ inotrópico

Transfusión de paquete globular

Transfusión de plasma fresco congelado

III.- DATOS DE LABORATORIO

	INGRESO	7 d	14d	21d	EGRESO	
Hematocrito						%
TGO/ AST						U/L
TGP/ ALT						U/L
Bilirrubina total						mg/dl

Creatinina						mg/dl
Tiempo de protrombina						seg
INR						
Albúmina						mg/dl

(*) Se considerará cualquier valor de esa semana o el peor valor si existieran varios

IV ETIOLOGIA

1.- HEPATITIS VIRAL: A B C

2.- HEPATITIS AUTOINMUNE

3.- HEPATITIS TOXICA POR

A) ACETAMINOFÉN

B) DROGAS NO ACETAMINOFÉN

5.- INDETERMINADA

6.- OTROS

