



---

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO**

**TESIS**

**ETIOLOGÍA Y PRONÓSTICO DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA EN EL  
HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO EN UN PERIODO DE 2015-2021**

**PRESENTA**

**DRA. JESSICA MARIANA SUÁREZ MARTÍNEZ**

**RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE**

**PEDIATRÍA**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. RODRIGO HERNÁNDEZ MORA**

**GASTROENTERÓLOGO PEDIATRA**

**ASESOR METODOLÓGICO**

**DRA. PENÉLOPE ORTAL VITE**

**GASTROENTERÓLOGA PEDIATRA**

**PUEBLA, PUE. AGOSTO AÑO 2021**

A. PAGINA FRONTAL	
B. INDICE	
C. DEDICATORIA	
D. AGRADECIMIENTO	
2. ANTECEDENTES	
2.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	6
2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	21
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	23
3. JUSTIFICACIÓN.....	24
4. OBJETIVOS.....	25
4.1 GENERALES.....	25
4.2 ESPECÍFICOS.....	25
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	25
5.1 TPO DEL ESTUDIO.....	25
5.2 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	25
5.3 POBLACIÓN BASE.....	25
5.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	25
5.4 TAMAÑO DE MUESTRA.....	25
5.5 TIPO DE MUESTREO.....	25
5.6 UNIDAD DE ANÁLISIS.....	25
5.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN	
5.7.1 DE INCLUSIÓN.....	26
5.7.2 DE EXCLUSIÓN .....	26
5.8 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	26

5.9 ESTRATEGIA DE TRABAJO.....	30
5.10 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL DEL ESTUDIO.....	30
5.11 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.....	30
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	30
7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	31
8. RESULTADOS.....	32
9. DISCUSIÓN .....	36
10. CONCLUSIÓN.....	36
11. ANEXO.....	38
12. REFERENCIAS .....	39

## C. DEDICATORIA:

Dedico este trabajo a los niños, quienes son mi motivación, para continuar y ser una mejor versión de mí, intentando imitar su curiosidad, humildad, alegría y amor sincero.

## D.AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios y a la vida por darme la oportunidad de continuar cumpliendo proyectos.

Gracias a mi madre quien es el pilar de mi vida, mi primer y eterno amor, por enseñarme a luchar por mis sueños y cumplirlos, por estar conmigo y enseñarme a creer en lo imposible. Gracias mamá, por tu amor y educación, que me definen como persona.

Gracias a mi hermana Belén por ser mi cómplice, mi mano derecha por enseñarme a creer en mí, y porque nuestro amor me motiva a reflejar lo mejor de mí con el medio que me rodea.

Gracias a mi abuelita Martita, por enseñarme a amar, por enseñarme que vale la pena luchar todos los días, por ser el lado dulce y tierno de mi vida.

Muchos de mis logros se los debo a ustedes, entre los que se incluye este.

Gracias a ti, Diego, por ser mi compañero, mi mejor amigo y mi familia durante estos tres años, por acompañarme y por impulsarme a ser mejor.

Agradezco a mis asesores por ser mi ejemplo a seguir, por tomarse el tiempo de compartir sus conocimientos, gracias por despertar la motivación de conocer más y asumir la responsabilidad de saber más.

Muchas gracias.

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1 ANTECEDENTES GENERALES.

#### 1.1.1 DEFINICIÓN:

Síndrome de alteración en la función, grave y agudo de los hepatocitos en la cual consecuentemente hay una disminución de la función de síntesis y detoxificación del hígado (1). En estudios de laboratorio característicamente encontraremos INR >1.8 con la presencia o no de Factor V menor del 50%. (2) Es un síndrome poco frecuente, potencialmente mortal, en pacientes pediátricos previamente sanos, con deterioro progresivo de la función hepática severa y alteración en su función de síntesis en las primeras ocho semanas desde el inicio, pueden presentar o no encefalopatía hepática (EH). (1) En neonatos la IH es definida como “Falla en la síntesis y función del hígado en las primeras 4 semanas de vida”.

#### 1.1.2 HISTORIA DE TERMINOLOGÍA.

Tres y Davidson, fueron los primeros en usar el término IHA en los 70`s, e aplicaron los siguientes criterios para definirlo (3): Coagulopatía y enfermedad hepática aguda; presencia de encefalopatía hepática en las primeras 8 semanas de inicio de los síntomas; sin antecedente de patología hepática previamente.

En 1986, se modificó el intervalo de tiempo entre aparición de ictericia y encefalopatía hepática de ocho a dos semanas. Se llamó insuficiencia hepática subfulminante a los pacientes con IHA con aparición tardía de la encefalopatía hepática, de ocho semanas a tres o seis meses después del inicio de la ictericia. Los pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática subfulminante presentan mayor riesgo de presentar hepatotoxicidad por fármacos, hipertensión portal, con peor pronóstico de la enfermedad (2).

Posteriormente 1993, O’Grady y colaboradores usaron los siguientes criterios de acuerdo al intervalo de tiempo entre el inicio de la ictericia y aparición de encefalopatía:

1. Falla hepática hiperaguda: menos de siete días.
2. Falla hepática aguda: ocho a 28 días.
3. Falla hepática subaguda: 29 y 60 días (2).

Se ha encontrado que los pacientes con falla hepática fulminante dentro de la clasificación hiperagudos, pueden llegar a presentar más edema cerebral, pero con mayor capacidad de regeneración. (3)

Sin embargo; estos criterios resultaron inadecuados en lactantes y niños, ya que la etiología y presentación clínica, son diferentes, así como su evaluación. En 1999, se creó el Grupo de Estudio de IHA Pediátrica (GEIHAP) para definir criterios y parámetros para pacientes pediátricos. (1)

#### 1.1.3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

- A) Pacientes pediátricos sin antecedentes de patología hepática.
- B) Presencia de lesión hepática aguda en estudios de laboratorio con transaminasas elevadas.
- C) Coagulopatía que no corrige con la administración de vitamina K parenteral, definiendo analíticamente como: protrombina mayor o igual a 15 segundos o razón internacional normalizada (RIN) mayor o igual a 1.5 en presencia de EH; o tiempo de protrombina mayor o igual a 20 segundos o RIN mayor o igual a 2 en pacientes sin EH. (1)

#### 1.1.4 PATOGENIA

Los fenómenos fisiopatológicos que llevan a IHA aún no son bien conocidos, se considera una patología multifactorial, en la que juegan un papel importante la susceptibilidad del huésped, la gravedad y causa del daño hepático así como la capacidad de regeneración hepática (1).

La susceptibilidad de un individuo está determinado por: la edad, el estado inmunológico y polimorfismo bioquímico, que conllevan a mayor o menor susceptibilidad para desencadenar hepatotoxicidad. (1) Las características bioquímicas

de cada paciente juegan un papel importante ya que determina el destino de la persona. Se ha demostrado que el fenotipo del TNF Alfa se asocia con la respuesta de los pacientes que consumen sobredosis de paracetamol. (4)

De los procesos fisiopatológicos complejos, podemos mencionar la presencia de endotoxinas, producidas por hepatocitos dañados, las cuales activan a las células de Kupffer, causando necrosis de los mismos hepatocitos por liberación de citoquinas inflamatorias, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF ALFA) e interleucina-6 (1).

Después de que se haya causado el daño hepático, se presentan diferentes posibilidades:

1. Regeneración insuficiente, desencadenándose IHA terminal. No se conoce la masa hepatocítica mínima para mantener las funciones vitales (1).
2. Recuperación espontánea, por eliminación del agente o del efecto que el agente ocasiona. Si el daño no fue muy severo, la regeneración hepática resulta en reparación y recuperación (1).
3. Los procesos fisiopatológicos se detienen, pero no existe reparación y presentan cronicidad. Como en algunos casos de hepatitis B aguda severa (1).

El daño severo hepatocelular compromete las funciones metabólicas del hígado. Se presenta disfunción en la homeostasis de la glucemia, con incremento en la producción de ácido láctico, así como deficiencia en la síntesis de factores de coagulación, disminución de la capacidad para eliminar drogas, toxinas y bilirrubina. Consecuentemente los pacientes presentan hipoglucemia, acidosis metabólica y coagulopatía, incrementando el riesgo de sangrado gastrointestinal, EH y falla miocárdica (1).

#### 1.1.4 ETIOLOGÍA

A continuación se mencionan algunas de las causas:

\*Drogas o IHA inducida por toxinas:

La cual se da secundaria a una reacción idiosincrásica a la dosis terapéutica de algún fármaco (1). En países como Estados Unidos, Francia e Inglaterra esta es la etiología más frecuente (5). Se conocen dos formas de presentación, una aguda, intencional, y la segunda, llamada "Desventura terapéutica", secundaria a la ingestión del medicamento en varias dosis tomadas durante varios días, para de tratar síntomas como el dolor o la fiebre (1). Es considerado cuando se consumen mas de 75mg/kgdi en niños (6).

\*Metabólicas: Representan el 43% de las causas de IHA en lactantes y 18% en niños mayores de 2 años (3). Pueden tener una variedad de presentación, sin embargo, se deberá sospecha de cualquiera de ellas al encontrar: organomegalia, encefalopatía secundaria a hiperamonemia y /o acidosis láctica, falla hepática aguda, cirrosis con o sin hipertensión portal y enfermedad colestásica. (7) Tirosemia, galactosemia, desórdenes del ciclo de la urea, hepatopatías mitocondriales, son lo más común en lactantes (5). La enfermedad de Wilson es la enfermedad metabólica vinculada con más frecuencia a la evolución de la IHA en niños mayores y adolescentes. (1)

La galactosemia se refiere a la imposibilidad de metabolizar la galactosa en glucosa (3). Se conocen tres errores congénitos del metabolismo de la galactosa por mutaciones de tres genes que codifican las enzimas (GALK) galactokinasa, GALT (galactosa-1) fosfato-uridiltransferasa y GALE (galactosa-4-epimerasa), respectivamente. (3) El diagnóstico se realiza por la presencia del cuadro clínico (cataratas, insuficiencia hepática aguda y tubulopatía próxima renal con acidosis hiperclorémica, aminoaciduria, glucosuria y albuminuria), el cual se presenta después de un periodo sin enfermedad y después de iniciar la lactancia materna. El diagnóstico definitivo se realiza con la determinación de actividad enzimática en hematíes, fibroblastos cultivados o biopsia hepática (3).

La tirosinemia se da por la deficiencia de la enzima flumarilacetoacetato hidrolasa (FAH), que lleva al acúmulo de tirosina el cual es un aminoácido semi-esencial que se obtiene de la degradación de las proteínas de la dieta o de la hidroxilación de la fenilalanina, determinada por FAH. El cuadro clínico consiste en insuficiencia hepática aguda, tubulopatía próxima renal y neuropata periférica. (3) El diagnóstico se realiza

con la determinación de valores elevados de tirosina y succinil acetona en plasma y orina. (3)

La enfermedad de Wilson, es la etiología metabólica que con mayor frecuencia se asocia con IHA en niños y adolescentes. Las alteraciones bioquímicas que se encuentran son anemia hemolítica, Coombs-negativa, coagulopatía, aumento moderado de los niveles de aminotransferasas séricas, bilirrubina sérica marcadamente elevada y nivel de fosfatasa alcalina sería normal o bajo (1). La afectación tubular renal se caracteriza por aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia, uricosuria y acidosis tubular renal; secundario al depósito de cobre en los túbulos renales proximales. El diagnóstico puede confirmarse por un oftalmólogo, cuando se observan los anillos de Kayser-Fleischer en el examen con lámpara de hendidura (1). El tratamiento con quelantes del cobre puede evitar la necesidad de trasplante hepático (1), sin embargo cuando se asocia con EH, se considera letal si no se lleva a cabo el trasplante hepático (1).

Cuando se tiene alta sospecha de etiología metabólica, es importante y urgente la intervención con tratamiento específico, así como modificaciones en la dieta si es correspondiente. Así como la consejería genética a los padres del paciente (7).

La hemocromatosis es la causa más frecuente de IHA en el periodo neonatal. Es una patología que se origina en el útero y se presenta clínicamente en las primeras horas o días de vida en forma de IHA, caracterizada por coagulopatía severa (3). En la hemocromatosis neonatal, se encuentra lesión hepática asociada con depósitos de hierro en el parénquima (hepático, cardíaco, pancreático, etc.), respetando el sistema retículo endotelial. La causa de la enfermedad es desconocida, aunque presenta fenómenos autoinmunes que justifican un mejor pronóstico en los hijos de madres tratadas con inmunoglobulinas durante el embarazo. (3)

\*Inducida por virus

En Estados Unidos, la causa viral es rara, con la excepción de herpes simples y enterovirus en niños menores de 90 días. La familia de herpes virus como el Citomegalovirus, el virus de Epstein-Baar, el virus varicela-zoster y el virus del herpes

simple, provocan IHA. Los virus herpes 1 y 2 son la causa infecciosa más frecuente en la etapa neonatal (9).

En países donde las medidas de prevención (agua potable, requerimientos higiénicos de comida procesada y educación higiénica) contra virus de hepatitis A, B Y E, no son eficientes, son la etiología más común (6).

La IHA inducida por el virus de la hepatitis B puede presentarse como una infección aguda, la reactivación de una infección crónica o en la seroconversión de una hepatitis B con HBeAg a anti-HBe (1). Los niños nacidos de madres con HBsAg negativos tienen mayor riesgo de presentar IHA entre las 6 semanas y 9 meses de vida (1). La infección por el virus de la hepatitis C no ha sido registrada como causa de IHA en la edad pediátrica (1).

\*Hepatitis autoinmune:

Se produce como resultado de una reacción inmune a los antígenos de las células hepáticas (1). El cuadro clínico consiste en ictericia progresiva, encefalopatía y coagulopatía irreversible durante un periodo de 1-6 semanas (1). Presentar anticuerpos séricos positivos anti-microsomas de hígado y riñón tipo 1 (anti-LKM1), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpo anti-músculo liso (SMA) y anti-citosol hepático tipo 1 (anti LC1). El diagnóstico de hepatitis autoinmune es urgente ya el tratamiento con inmunosupresores antes de la aparición de la EH puede evitar la necesidad de un TH (1).

### 1.1.5 CLÍNICA

Depende de la etiología de la IHA (1). Normalmente inicia con un episodio de hepatitis aguda en paciente pediátrico previamente sano. (1) Inicialmente presentan náuseas, vómitos, diarrea, malestar general e ictericia, siendo esta última la causa más frecuente de consulta al pediatra (3). Después de días o semanas, el paciente presenta evolución desfavorable, con los primeros signos y síntomas de EH. (1)

A la exploración física los pacientes se encuentran con ictericia importante, somnolencia o confusión. Puede haber hepatomegalia o disminución del tamaño del hígado, de

acuerdo la etapa evolutiva de la enfermedad (1). Al explorar el tamaño del hígado y su consistencia nos podemos orientar hacia la etiología (grande y blando, metabopatías de depósito, insuficiencia cardíaca, hepatitis virales; grande y duro cirrosis hepática por enfermedad de Wilson o hepatitis autoinmune; tamaño normal, intoxicaciones o virales; pequeño con cirrosis y muy evolucionadas) (3).

En lactantes la diátesis hemorrágica puede predominar sobre la afectación neurológica. (3).

La existencia de ictericia y EH es variable, sin embargo, todos los pacientes presentan coagulopatía. La disfunción cerebral es un componente esencial en el fallo hepático fulminante (3). La EH es difícil de sospechar y diagnosticar principalmente en pacientes pediátricos(10). Cuando hay alteraciones mentales, se realiza diagnóstico diferencial entre descompensación metabólica, anomalías electrolíticas e inestabilidad cardiovascular (11). En neonatos no es viable utilizar la clasificación convencional de EH que se usa en adultos y adolescentes. En los neonatos la EH se identifica como llanto inconsolable y alteraciones del sueño, los cuales pueden progresar a somnolencia, irritabilidad, en etapas más avanzadas progresa a coma superficial y finalmente profundo. (1) La etiología fisiopatológica de la encefalopatía es compleja y aún no es bien conocida. (3) La teoría más aceptada se refiere al acúmulo de sustancias neuroactivas secundario a la IHA (3); sustancias como el amonio, algunos aminoácidos y sus productos metabólicos, que actúan como falsos neurotransmisores. Al mismo tiempo, encontramos mercaptanos, ácidos grasos, fenoles, neurotransmisores (serotonina), y sustancias que interactúan con el complejo receptor gamma-aminobutírico (GABA). (3)

El GEFHAP estableció una escala para valorar EH en niños menores de 4 años (1):

Figura 1. Encefalopatía en niños menores de 4 años.( Adaptada de Acta Gastroenterol Latinoam 2016)

<b>Estadio</b>	<b>Signos clínicos</b>	<b>Reflejos</b>	<b>Signos neurológicos</b>
<b>Temprano (I y II)</b>	Llanto intenso, inversión del ritmo del sueño falta de atención.	Hiperreflexia	Inestable

Figura 1. Encefalopatía en niños menores de 4 años.( Adaptada de Acta Gastroenterol Latinoam 2016)

<b>Estadío</b>	<b>Signos clínicos</b>	<b>Reflejos</b>	<b>Signos neurológicos</b>
<b>Intermedio (III)</b>	Somnolencia, estupor, irritabilidad	Hiperreflexia	Predominantemente inestable
<b>Tardío (IV)</b>	Comatoso, con respuesta al estímulo doloroso (IVa) y sin ella (IVb).	Ausentes	Descerebración o decorticación

### 1.1.6 DIAGNÓSTICO:

La disfunción de hepatocitos conlleva a disfunción de la homeostasis de la glucosa, coagulopatía, deficiencia inmunitaria innata y específica, insuficiencia cardiaca y renal. Los pacientes presentan hipoglucemia, disminución de síntesis de proteínas procoagulantes (factores V, VII, X y fibrinógeno) y anticoagulantes (anti- trombina, proteína C y proteína S), lo que perpetua el estado de coagulopatía (1).

#### 1.1.6.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

Encontrar la etiología de IHA es de suma importancia, ya que algunas causas pueden ser revertidas el inicio de tratamiento temprano, como en el caso de enfermedades metabólicas como galactosemia, tirosinemia, fructosemia, enfermedad de Wilson, intoxicación por paracetamol o hepatitis autoinmune (1).

Para su diagnóstico podemos considerar dos etapas etarias (1):

En neonatos y menores de 7 meses, la IHA, se debe sospechar en todos los recién nacidos con coagulopatía. La presencia de hipoglucemia e hiperamomenia son comunes en IHA en pacientes de este grupo etario, de causa metabólica (1). La IHE asociada a infecciones virales agudas, tóxicos o lesiones isquémicas se caracterizan por elevación de transaminasas elevadas secundario a la necrosis hepatocitaria.(1) Al contrario de las enfermedades metabólicas en las que se pueden observar transaminasas normales a levemente elevadas e ictericia mínima a moderada (1).

En pacientes mayores de 7 meses, por lo general, hay una fase prodrómica de malestar, náuseas y anorexia seguido de ictericia progresiva (1). La presentación hemorrágica

ocurre de forma súbita principalmente en el tracto digestivo (1). En ausencia de infecciones o hipertensión portal en este grupo etario, es poco significativo el sangrado, ya que ocurre una disminución balanceada de factores coagulantes y anticoagulantes por disfunción de síntesis del hígado, ya que este produce (1). Si llegan a presentar crisis convulsivas pueden estar asociadas a hipoglucemias y la sobre infección bacteriana, se puede presentar durante la segunda semana de internamiento (1).

#### 1.1.6.2 EXÁMENES COMPLEMENTARIOS:

Figura. 2. Evaluación del paciente con insuficiencia hepática aguda. (Tabla adaptada de Acta Gastroenterol Latinoam 2016)

<b>Evaluación</b>	<b>Que pacientes evaluar</b>	<b>Datos</b>
<b>Clínica</b>	A todos los pacientes para determinar la severidad de la enfermedad	Valoración neurológica, signos de enfermedad hepática crónica, signos de infección, tamaño hepático.
<b>Bioquímica</b>	A todos los pacientes para determinar la severidad de la enfermedad	Perfiles hepatológico y renal, medio interno. Función hepática: tiempo de protrombina, RIN, factores V, VII, VII, y fibrinógeno.
<b>Estudios de imágenes</b>	De acuerdo al cuadro clínico, para identificar enfermedad hepática crónica, edema y hemorragia cerebral, etc.	Ecografía abdominal, TC cerebral, Rx de tórax.
<b>Tóxicos</b>	A todos los pacientes para definir la causa	Nivel de acetaminofén sérico
<b>Estudios virológicos</b>	De acuerdo al cuadro clínico	Serologías para virus A, B, C, EVC Y CMV. PCR para herpes 6, EBV, CMV, herpes simple, enterovirus, adenovirus, parvovirus.
<b>Estudios inmunológicos</b>	De acuerdo al cuadro clínico	Autoanticuerpos. Estudios inmunológicos específicos (si están disponibles): función de NK, perforadas, granzyme B, IL-2.
<b>Estudios metabólicos</b>	De acuerdo al cuadro clínico	Sangre: triglicéridos, ferritina, cobre, ceruloplasmina. Orina: cobre, ácidos orgánicos, succinilcetona, lactato, piruvato.
<b>Biopsias</b>	De acuerdo al cuadro clínico.	Hepática, médula ósea, muscular.

Es importante resaltar los siguientes puntos sobre algunos estudios auxiliares:

Ecografía abdominal:

-Se puede encontrar hígado heterogéneo el cual podría sugerir patología hepática previa, lesiones ocupantes de espacio (tumores, abscesos, etc), alteraciones del flujo portal o su dirección (hepatportal o hepatofugal), alteración del flujo arterial (trombosis arterial, índices elevados indicando cierto grado de cirrosis) (3).

-La TAC/RMN craneal indicada en casos de encefalopatía o casos de sospecha de sangrado intracraneal (3).

-La RMN abdominal se solicita para confirmar hemocromatosis neonatal, encontrando disminución de la intensidad de señal en T2; también se solicita para descartar colangitis esclerosante (3).

-En todos los pacientes con IHA se debe solicitar un EEG basal, incluso si no presentan ningún grado de EH (3).

#### 1.1.7 TRATAMIENTO MÉDICO:

Las metas del tratamiento son inicialmente reconocer el síndrome, iniciar manejo terapéutico oportunamente y derivar al paciente a una unidad de trasplante hepático (3). Se basará en los siguientes pilares:

-Medidas de soporte.

-Tratamiento de acuerdo a etiología si ya se ha identificado y esta es tratable.

-Prevenir y tratar complicaciones.

-Terapias de soporte extracorpóreo

-Valoración de pacientes candidatos a trasplante hepático.

##### 1.1.7.1 GENERAL

###### 1.1.7.1.1 Nutrición y aporte de glucosa:

En pacientes pediátricos con diagnóstico de IHA se debe prevenir la desnutrición (1). La IHA se caracteriza por ser un estado catabólico al producir un balance negativo de nitrógeno. La alimentación se debe iniciar lo antes posible, vía oral o por sonda nasogástrica (1). La vía enteral de alimentación se prefiere ya que es más fisiológica y se presenta menor riesgo de infecciones sistémicas (1). Solo se indica restricción proteica en presencia de encefalopatía (1). Se prefiere indicar proteína de origen vegetal (1).

Recomendaciones nutricionales en niños con IHA se presentan en el siguiente cuadro:

Recomendaciones nutricionales (Figura 2 Acta Gastroenterol Latinoam 2016)

Componente	Ingesta recomendada	Comentario
<b>Calorías</b>	150% de las calorías recomendadas	Los niños con enfermedad hepática sufren diferentes grados de desnutrición, por lo tanto necesitan calorías extras.
<b>Carbohidratos</b> <b>Grasas</b>	15-20g/kg/día. 8g/kg/día con 50% Como triglicéridos de cadena media.	
<b>Proteínas (estados sin encefalopatía)</b>	2-3 g/kg/día	Para promover el crecimiento y para mantener el balance positivo de nitrógeno. Basados en vegetales y productos lácteos.
<b>Proteínas (estados con encefalopatía)</b>	Bajo grado (I-II) 1-2G/KG/DÍA. Alto grado (III-IV) 0.5-1G/KG/día	

Se recomienda aporte endovenoso de glucosa de 4 a 6 mg/kg/min. (1) Se ha demostrado que los pacientes que presentan hipoglucemia tienen alta mortalidad, por lo que se recomienda evitarla, manteniendo niveles de glucosa séricos entre 90 y 120mg/dl (6).

#### 1.1.7.1.2 Prevención y hemodinamia:

Para manejo endovenoso se recomienda una restricción hídrica del 50-60% de los requerimientos basales con solución glucosada al 10% (3).

Se recomienda el uso de inhibidores de bomba de protones para la prevención de hemorragia gastrointestinal (1).

Si el paciente presenta alteración hemodinámica, y datos de bajo gasto, se debe recurrir al uso de vasopresores si no responde adecuadamente a terapia hídrica (1).

El uso de medicamentos que alteran el nivel de conciencia, se deben evitar para la adecuada evaluación en presencia de signos de EH. Si la sedación es obligatoria, se recomienda el uso de propofol 1-2 mg/kg (1).

Profilaxis infecciosa: Cefuroxima (150mg/kg/di e.v. en tres dosis) (3). En caso de mala evolución, escalar por Piperacilina- Tazobactam y Anidulafungina. (3) Se realiza descontaminación intestinal con Neomicina vs Rifaximina y Anfotericina B.(3) La rifaximina es un antibiótico oral semisintético, no absorbible, derivado de la rifamicina y un análogo estructural de la rifampicina el cual es activo contra los aerobios y los anaerobios Gram-positivos y Gram-negativos (1), se recomienda su uso a dosis de 10-15mg/kg/día y de 20 a 30mg/kg/día en niños mayores y menores de 12 años respectivamente (1).

#### 1.1.7.2 Monitorización

Se monitorizan signos vitales y oximetría de pulso continuamente. La toma de gasometría será cada 12 a 24hrs, así como tiempo de protrombina (TP), hasta que el paciente se estabiliza o se decida TH (1).

La kaliuresis inadecuada y la hipokalemia consecuente son frecuentes en pacientes con IHA y hepatitis viral durante la fase aguda de la enfermedad (1). El edema pulmonar es una complicación que suele ser subestimada (1), y se presenta como complicación de manejo con líquidos altos, incluyendo altos volúmenes de componentes sanguíneos. Es por eso que, la ingesta de líquidos debe limitarse a los dos tercios del mantenimiento normal (1).

Cuando se presenta afectación renal, en pacientes con IHA, es secundario a lesión renal aguda; y la aparición de ella se relaciona con etiologías como: toxicidad por acetaminofén, nefrotoxicidad por medicamentos, infección e hipovolemia (6). El

síndrome hepatorenal, es raro, en IHA, es más recurrente en pacientes con lesión hepática crónica, con cirrosis asociada a ascitis (6).

Los pacientes con IHA presentan disfunción plaquetaria, hipofibrinogenemia y déficit de vitamina K, y no se recomienda su corrección rutinaria (1).

La transfusión plasma fresco congelado debe realizarse en pacientes con sangrado significativo, antes de la realización de procedimientos invasivos o en presencia de coagulopatía severa con IRN >7, en dosis de 15-20ml/kg cada 6 horas o infusión continua a 3-5ml/kg/h (1). Se debe indicar vitamina K en todos los niños con IHA, no más de 1mg/min al menos durante 3 días.(1) La transfusión de plasma fresco congelado y plaquetas sin sangrado, se ha asociado a mayor daño en la función hepática y datos de sobrecarga con alto riesgo de complicaciones (6).

Los crioprecipitados son útiles en pacientes con hipofibrinogenemia severa <100mg/dl. El factor VIIa recombinante se puede usar en pacientes que persisten con RIN prolongado a pesar de la administración de plasma fresco congelado y riesgo de sobrecarga de volumen. Se debe indicar transfusión de plaquetas si el recuento es de 10.000 a 20.000/mm<sup>3</sup> o si hay hemorragia significativa con recuento de plaquetas menor a 50.000/mm<sup>3</sup>. Un recuento de plaquetas de 50.000-70.000/mm<sup>3</sup> se considera seguro para realizar un procedimiento invasivo (1).

Hipotermia moderada de 32-34 grados C, es también eficiente para prevenir el edema y la hipertensión intracraneana (1).

El TH de emergencia, debe ser considerado en un paciente con encefalopatía mayor a grado II, asociada a factor V <20% o TP <20% o RIN > o igual a 2 (1). También se deben considerar la disminución rápida del tamaño hepático, ascitis, crisis convulsivas, síndrome hepatorenal, niveles de fibrinógeno > 1g/L, bilirrubinemia >400m mol/L (23mg/dl), incremento progresivo del ácido láctico e hiperamonemia <150mmol/L. (1)

Ante todo paciente con IHA, iniciaremos la terapia endovenosa con N-Acetilcisteína (NAC) lo antes posible, administrando 150mg/kg durante 72hrs mínimo. La NAC es un pilar básico en el tratamiento de paciente intoxicado por paracetamol y también es un

pilar básico en el tratamiento de IHA de otras etiologías ya que esta publicado su influencia en la capacidad regenerativa. (3)

La rifaximina es un antibiótico oral semisintético, no absorbible, derivado de la rifamicina y un análogo estructural de la rifampicina. Es activo contra los aerobios y los anaerobios. Gram-positivos y Gram-negativos. Su uso ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de EH en pacientes adultos. Dosis 10-15mg/kg/di y de 20-30mg/kg/di en niños mayores y menores de 12 años respectivamente, han sido utilizadas para el tratamiento de la diarrea del viajero y la enfermedad inflamatoria intestinal (12).

#### 1.1.7.2 TRATAMIENTO ESPECÍFICO

##### a) Hepatitis autoinmune

Inicialmente con tratamiento esteroideo e inmunosupresor. El tratamiento postnatal, se basa en exanguino transfusiones de doble volemia, para eliminar los anticuerpos y terapia de sustitución de inmunoglobulinas intravenosas 1gr/kg para bloquear la acción del anticuerpo e interferir con la activación del complemento (1).

##### b) Galactosemia

El tratamiento se basa en un régimen dietético libre de lactosa (1).

##### c)Tirosinemia tipo 1

El tratamiento de elección es la Nitisinona 1mg/kg/día por vía oral en dos dosis y restricción dietética de fenilalanina y tirosina.

##### d) Infección por herpes simple

Iniciar tratamiento con aciclovir a dosis altas 60mg/kg/d intravenoso durante 21 días o hasta que la PCR sea negativo. Es necesario documentar la PCR negativa al final de la terapia (1).

##### e) Linfocitosis hemofagocítica

Administración de inmunoglobulina intravenosa (1g/kg) para detener la cascada inflamatoria (1). Se recomienda en niños con IHA de etiología desconocida con valores

del receptor soluble IL2 mayores a 5.000 U/ml (1), especialmente si se evidencia desregulación inmune (fiebre, exantema, citopenias), tratamiento empírico con corticoides EV a dosis de inmunosupresión (1).

f) Intoxicación por paracetamol

Debe indicarse N Acetilcisteína (NAC) en forma rápida, 150mg/kg durante 90 minutos en solución glucosa al 5%, continuando luego con 300mg/kg/día durante 5 días. (1) Realizar hidratación IV, agregar lactulosa 1.8g/kg/día y una única dosis de vitamina K IV de 5mg.(1) La administración de NAC previene el progreso de la necrosis hepática y evita el agotamiento del glutatión. (1) El uso de NAC dentro de las 16 a 24hs evita muertes y otros estudios señalan que su uso entre las 8 y 10 horas después de la última ingesta mejora el pronóstico (1).

g) Enfermedad de Wilson

Se debe indicar D-penicilamina desde el diagnóstico, 9-15mg/kg/día, hasta su recuperación o el TH (1).

h) Hepatopatía mitocondrial

La administración de coenzima Q10 o TH (1).

El tratamiento específico es variable en cada caso, como en hepatitis autoinmune y hepatitis B (8). Después de la introducción del trasplante hepático, como opción terapéutica, el porcentaje de sobrevivencia aumento de 60-80% (13). El reto consiste en identificar tempranamente a los pacientes con IHA, quienes mejoren su probabilidad de sobrevivida después del trasplante, antes de desarrollar las complicaciones que contraindiquen este tratamiento (14). El trasplante hepático es el único tratamiento curativo en todos los casos avanzados de IHA (4). El trasplante hepático de emergencia debería ser considerado en un paciente con encefalopatía mayor a grado II, asociada a factor V <20% o TP <20% o INR >2.

## 1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

### 1.2.1 ETIOLOGÍA

La etiología se puede clasificar en relación a la edad del paciente, y la región geográfica de procedencia; pudiéndose agrupar aquellas de origen: metabólica, tóxica, infecciosa, autoinmune, tumoral y vascular (1). En países en vías de desarrollo la causa más frecuente de hepatitis fulminante es la infecciosa, y dentro de ella el virus de hepatitis A, sin olvidar la toxicidad por medicamentos (5). Como en Europa y Norte América, la enfermedad metabólica del hígado es descrita como la causa más común en neonatos y lactantes, mientras que la etiología autoinmune es más frecuente en niños mayores (15). Históricamente, se ha comprobado que la etiología es viral es la más común; sin embargo, recientes publicaciones, demuestran que se ha incrementado la etiología secundaria a enfermedades metabólicas, genéticas, inmunológicas, y consumo de medicamentos, hierbas y otras toxinas (6). En México, el último estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, de tipo retrospectivo y descriptivo en 30 pacientes de enero de 1998 a mayo de 2004, en el que se encontró, como causa más frecuente, virus de hepatitis A en 12 casos (40)% y la segunda causa fue autoinmune en 4 pacientes (13.3%) (5).

En muchos pacientes pediátricos no es posible identificar la etiología (6). La causa indeterminada, donde toda la búsqueda etiológica es negativa, puede oscilar entre 18-47%, dependiendo del centro y acceso a la realización de los estudios etiológicos. (1) Esto puede ser secundario a un adecuado abordaje diagnóstico, o a la progresión rápida y fatal de la enfermedad, que no permite concluir la investigación, en búsqueda del diagnóstico (6).

El curso clínico de la IHA puede ser rápido, dinámico e impredecible. Y el intervalo entre la presentación y su desenlace, (necesidad de un trasplante hepático, muerte o resolución espontánea) es variable también, puede ser de horas hasta días en algunos niños (6). Por esto, es urgente y necesario establecer el diagnóstico etiológico una vez que se identifica el síndrome, para realizar a tiempo las medidas terapéuticas necesarias (6). En todo paciente con hepatitis fulminante se debe efectuar un estudio completo de causas infecciosas, inmunológicas, metabólicas y tóxicas (5).

La tasa de sobrevida es variable dependiendo de la etiología, por lo que es importante su identificación temprana (1). En algunos casos la IHA puede ser reversible iniciando de forma inmediata terapias específicas, como en el caso de enfermedades metabólicas (fructosemia, galactosemia, tirosinemia y enfermedad de Wilson); hepatitis autoinmune o intoxicación por paracetamol. En algunas enfermedades el TH se encuentra contraindicado (leucemia, síndrome de Reye, trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial con compromiso neurológico) (1).

El virus de la hepatitis A es la causa más común en áreas donde la enfermedad es endémica. (1) En Argentina durante los años de 1982-2002, de un total de 210 pacientes, el 61% correspondió al virus A. (1) Luego de implementarse la vacunación universal al año de vida en el 2005, la IHA por este virus fue descendiendo hasta desaparecer desde el 2007. En México, en 2006 se encontró que es el agente etiológico asociado con mayor frecuencia, (40%), lo que está de acuerdo con lo publicado en países en vías de desarrollo, tales como Argentina, Turquía, India y Brasil, en donde este virus es endémico (5). La edad promedio fue de 4.4 años, encontrando dos picos de incidencia: lactantes menores y adolescentes (5). El género femenino fue el afectado con mayor frecuencia (5).

### 1.2.2 PRONÓSTICO

La forma de presentación de la hepatitis fulminante en niños difiere de la hepatitis que se presenta en el adulto, sobre todo en relación con la encefalopatía hepática, debido a que los grados de la misma en los niños es difícil de clasificar, por ello, la importancia que tienen las alteraciones de la coagulación (16). A pesar de los avances terapéuticos, la IHA pediátrica resulta en muerte o TH en más del 45% de los casos, (1); 39-54% en un estudio realizado en Alemania (8). Las manifestaciones clínicas dependen de las consecuencias metabólicas de la falla hepática, de los efectos sistémicos ocasionados por las sustancias tóxicas formadas por el hígado necrótico y la capacidad de regeneración de este. (17) Las decisiones se basan en las causas etiológicas y la severidad de la IHA, la potencialidad de la regeneración hepática espontánea, la disponibilidad de una terapéutica que pueda revertir el cuadro y la presencia de comorbilidades, especialmente el riesgo de compromiso neurológico permanente. (1)

En neonatos, la infección por herpes simples es asociada con pobre pronóstico y solo el 10% de los pacientes presentan remisión con tratamiento antiviral (8). La toxicidad por paracetamol es asociada con un excelente pronóstico en el 94% de los pacientes quienes presentan remisión del cuadro (8).

En un estudio realizado por el grupo King's College mostró que el TP es el mejor predictor de sobrevida (1). El RIN máximo alcanzado durante el curso de la enfermedad fue el predictor más sensible, con un 73% de sobrevida de los niños que presentaban un RIN <4 y el 16.6% entre aquellos con RIN >4. El nivel de factor V < 25% se utiliza en Francia como parámetro para la inclusión en lista de TH. (1) En un estudio realizado por Squires y colaboradores en 2006 en pacientes pediátricos, se encontró que los pacientes menores a 2 años fueron más susceptibles a desarrollo de ascitis, requerimientos con ventilación mecánica y transfusión de concentrados eritrocitarios y plasma fresco congelado (16).

Otros elementos para considerar son la disminución rápida del tamaño hepático, convulsiones, ascitis, síndrome hepato renal, niveles de fibrinógeno >1 g/L, bilirrubinemia >400 μmol/L (23mg/dl), incremento progresivo del ácido láctico e hiperamonemia >150 mmol/L. (18). Niveles altos de amonio, albúmina baja, niveles bajos de ALT al ingreso se asociaron se han asociado a peor pronóstico (8). Identificar una línea categórica entre recuperación espontánea y la falla hepática irreversible es difícil (19).

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia anual de insuficiencia hepática aguda en Estados Unidos, en todos los grupos de edad es de 17 casos por 100,000 personas; la frecuencia en pacientes pediátricos en específico, es indeterminada (6). Aunque se conocen dos picos de incidencia, la primera en neonatos y preescolares, la segunda en la adolescencia (20). El pronóstico de los pacientes es malo, hasta con 54% de mortalidad (54%). La etiología de la insuficiencia hepática aguda, es variable. La causa más común es indeterminada, debido a la falta de un adecuado abordaje diagnóstico (5). Los virus de hepatitis son la causa más común en el mundo en vías de desarrollo, en tanto que en tanto que la insuficiencia hepática, asociada a fármacos es la presentación predominante en Estados

Unidos y Europa. En nuestro país, en un estudio realizado en 2006, el Virus de Hepatitis A, se mantuvo como la causa más frecuente de hepatitis fulminante(3). Aunque en 50% de los casos la etiología se considera idiopática (6). El síndrome clínico es el mismo, independiente de su causa; de ahí la complejidad para determinar etiología. En los pacientes pediátricos, el diagnóstico de esta patología sigue siendo controversial ya que, la evaluación de la encefalopatía en niños es subjetiva. Los factores pronósticos están menos definidos en niños que en adultos (20). En México se encuentran pocos estudios sobre insuficiencia hepática, siendo una patología, descrita como infrecuente, o más bien infra diagnosticada. Sin embargo, existen etiologías, que en caso de realizar el diagnóstico temprano e implementar medidas terapéuticas adecuadas, podría cambiar el pronóstico de la enfermedad. Por lo que es importante dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación: Cuales son las etiologías más comunes de insuficiencia hepática aguda y el pronóstico.

### 3. JUSTIFICACIÓN:

La etiología de insuficiencia hepática aguda en niños debe ser identificada tan pronto como sea posible, ya que algunas causas son reversibles. (1) En los últimos años, se han realizado estudios sobre su abordaje y tratamiento, sin embargo, en la mayoría de los casos, no se logra encontrar su etiología antes de un desenlace final. El abordaje de este tema, cabe en la importancia de su alta tasa de mortalidad, y la influencia de su etiología en el tratamiento y pronóstico. por lo que es de gran relevancia, realizar la sistematización de diagnóstico, para un adecuado tratamiento dependiendo de la etiología, y reducir los índices de mortalidad de los pacientes así como estandarizar medidas diagnósticas, tomar medidas terapéuticas tempranas y así evitar que lleguen a necesitar un trasplante hepático o la muerte. El personal sanitario podría ser beneficiado, conociendo las principales causas, para impartir medidas de prevención dependiendo de los resultados y, disminuir la incidencia.

### 4. OBJETIVOS

#### 4.1 GENERAL:

Analizar cuales son las etiologías más comunes de insuficiencia hepática aguda y el pronóstico.

#### 4.2 ESPECÍFICOS:

a) Conocer etiología más frecuente de insuficiencia hepática en los niños del Hospital para el Niño poblano.

b) Determinar diferencias clínicas y bioquímicas entre las etiologías más comunes de insuficiencia hepática aguda en niños.

c) Conocer las variables sociodemográficas de pacientes que acuden al Hospital para el Niño Poblano.

### 5.MATERIAL Y MÉTODOS

#### 5.1 TIPO DEL ESTUDIO

De cohorte

#### 5.2 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Observacional, transversal, descriptivo y retrolectivo.

#### 5.3 POBLACIÓN BASE

- Expedientes de pacientes del Hospital para el Niño Poblano diagnosticados con Insuficiencia hepática aguda en el periodo del 1 de septiembre de 2015 al 30 de enero de 2021.

#### 5.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Pacientes del Hospital para el Niño Poblano diagnosticados con Insuficiencia hepática aguda en el periodo del primero de septiembre del 2015 al primero de agosto del 2020

#### 5.4 TAMAÑO DE MUESTRA

- No se requiere cálculo de tamaño de muestra debido a la naturaleza descriptiva del estudio, por lo que se incluirán a todos los expedientes, que cumplen con los criterios de inclusión.

#### 5.5 TIPO DE MUESTREO:

No probabilístico, por conveniencia

#### 5.6 UNIDAD DE ANÁLISIS

Expedientes de pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Hepática Aguda.

#### 5.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN

##### 5.7.1 DE INCLUSIÓN:

Expedientes de pacientes del Hospital para el Niño Poblano, que:

- Cuenten con diagnóstico confirmado de insuficiencia hepática aguda

### 5.7.2 DE EXCLUSIÓN:

- Expedientes con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda, que no cuenten con información completa (Por lo menos del 80% incluyendo exploración física al ingreso, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación con fibrinógeno, química sanguínea, perfil viral hepático, serología para Epstein Barr y Citomegalovirus).
- Expedientes con diagnóstico de insuficiencia hepática asociada a falla orgánica múltiple.

### 5.8 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

#### 5.8.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala
<b>EDAD</b>	Edad cronológica a partir del momento de la concepción hasta el momento de su registro en el estudio.	Años cumplidos	Cuantitativa nominal	Continua
<b>RESIDENCIA</b>	Municipio donde se reside	Nombre del municipio	Cualitativa nominal	Continua
<b>SEXO</b>	Fenotipo masculino o femenino de la persona	1.Femenino 2.Masculino	Cualitativa nominal	Nominal

#### 5.8.2 VARIABLES SOBRE ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala
<b>ESTADO NUTRICIO</b>	Situación de salud y bienestar que determina la nutrición en una persona.	Índice de Waterlow: evalúa el estado nutricional del paciente teniendo en cuenta el peso actual en relación con la mediana de peso de la población de referencia correspondiente a la talla, y se clasifica de la siguiente manera: Eutrófico: talla para la edad del 95 al 100% y peso para la talla del 90 al 100%. Leve: talla para la edad de 90 a 94.9%, peso para la talla de 80 a 89.9%. Moderada: talla para la edad de 85 a 89.9%, peso para la talla de 70 a 79.9%. Severa: talla para la edad de 0 a 84.9%, peso para la talla de 0 a 69.9%.	Cualitativa ordinal	1. Eutrófico 2. Leve 3. Moderada 4. Severa
<b>ESQUEMA DE VACUNACIÓN CONTRA HEPATITIS B</b>	Aplicación de anticuerpos contra hepatitis B	Completo Incompleto o no se aplicó	Cualitativa nominal	Nominal: 1.Completo 2.Incompleto 3.No se aplico
<b>ESQUEMA DE VACUNACIÓN CONTRA HEPATITIS A</b>	Aplicación de anticuerpos contra hepatitis A	Completo Incompleto o no se aplicó	Cualitativa nominal	Nominal: 1.Completo 2.Incompleto 3.No se aplico

### 5.8.3 VARIABLES SOBRE SIGNOS Y SÍNTOMAS DE FALLA HEPÁTICA.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala
<b>FALLA HEPÁTICA</b>	Síndrome de disfunción, severo y repentino de los hepatocitos que lleva a un fallo de la función de síntesis y detoxificación	Coagulopatía irreversible con la administración de vitamina K parenteral, definida como tiempo de protrombina > o igual a 15 segundos o razón internacional normalizada (RIN) > o igual a 1.5 en presencia de encefalopatía hepática o tiempo de protrombina > o igual a 20 segundos o RIN > o igual a 2 en pacientes sin EH.	Nominal	Nominal 1. Presente 2. Ausente
<b>HEPATOMEGALIA</b>	Crecimiento o tamaño del hígado por arriba de perceptivas para la edad	Medida que se obtiene a la exploración física tomando a partir de línea media clavicular derecha.	Cuantitativa continua	Nominal 3. Presente 4. Ausente 5. No especificada
<b>ESPLENOMEGALIA</b>	Crecimiento o tamaño del hígado por arriba de perceptivas para la edad	Exploración física	Cualitativa nominal	Nominal 1. Presente 2. Ausente 3. No especificada
<b>GRADO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA</b>	Síndrome de disfunción cerebral	Escala de encefalopatía hepática en menores de 4 años	Cualitativa ordinal	Ordinal 1. Grado I 2. Grado II 3. Grado III 4. Grado IV
<b>LESION RENAL AGUDA</b>	Disminución rápida de la capacidad de los riñones para filtrar los residuos metabólicos presentes en la sangre	Escala RIFLE	Cualitativa ordinal	Ordinal 1. Risk (Riesgo) (Disminución de creatinina 25% y diuresis menor a 0.5mlkghr en 8hr, 2. Injury (Lesión) (Disminución de creatinina menor a 50% u diuresis menor a 0.5mlkghr en 16hr). 3. Failure (Falla) (Disminución de creatinina menor a 75% o disminución de tasa de filtrado glomerular menor a 35ml/min y disminución de diuresis menor a 0.3mlkghr en 24hrs o anuria de 12 hr) 4. Loss (Insuficiencia) Daño que perdure más de 3 semanas.

				End Stage (Estadio final) Daño que perdure más de 4 semanas.
--	--	--	--	---

#### 5.8.4 VARIABLES PARA DETERMINAR ETIOLOGÍA.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala
<b>ANTICUERPOS CONTRA HEPATITIS B</b>	Presencia sérica de anticuerpos contra HepB	Nominal	Cualitativa	De Razón: 0. Positivo 1. Negativo
<b>ANTICUERPOS CONTRA HEPATITIS C</b>	Presencia sérica de anticuerpos contra HepB	Nominal	Cualitativa	De Razón: 0. Positivo 1. Negativo
<b>SEROLOGIA ADENOVIRUS</b>	Técnica que permite diferenciar los anticuerpos específicos de tipo generados en el curso de una infección por adenovirus	Positiva o negativa	Cualitativa nominal	
<b>SEROLOGIA EVC</b>	Técnica que permite diferenciar los anticuerpos específicos de tipo generados en el curso de una infección por EVC	Positivo o negativo	Cualitativa nominal	
<b>SEROLOGIA EBV</b>	Técnica que permite diferenciar los anticuerpos específicos de tipo generados en el curso de una infección por EBV	Positivo o negativo	Cualitativa nominal	
<b>SEROLOGIA CMV</b>	Técnica que permite diferenciar los anticuerpos específicos de tipo generados en el curso de una infección por CMV	Positivo o negativo	Cualitativa nominal	
<b>SEROLOGIA HERPES SIMPLE</b>	Técnica que permite diferenciar los anticuerpos específicos de tipo generados en el curso de una infección herpética.	Positiva o negativa	Cualitativa nominal	
<b>TRIGLICÉRIDOS SÉRICOS</b>	Cuantificación de lípidos en la sangre en una muestra al azar.	Mg/dl	Cuantitativa discreta	De razón: 1.0-7 días masculino 21-182 Femenino 28-166 2.8-30 días masculino 30-184 Femenino 30-165 3.31-90 días masculino 45-291 Femenino 50-335 4. Valor superior al de referencia para la edad
<b>NIVELES DE FERRITINA SÉRICO</b>	La concentración plasmática o en suero se correlaciona positivamente con la magnitud de las reservas totales de hierro corporal, en ausencia de inflamación.	Ng/ml	Cuantitativa continua	De razón: 1. Recién nacido: 25.200 ng/ml 2. 1 mes 200-600 ng/ml 3. 2-5 meses 50-200 ng/ml 4. 6 meses- 15 años 7-140 ng/ml 5. Niveles inferiores a los niveles para la edad

### 5.8.3 VARIABLES SOBRE ESTUDIOS DE LABORATORIO QUE DETERMINAN PRONÓSTICO.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala
<b>TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACÉTICA TGO</b>	Concentración sérica de TGO	Ng/dL	Cuantitativa discreta	Continua (De razón)
<b>TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRUVICA TGP</b>	Concentración sérica de TGP	Ng/dL	Cuantitativa continua	Cotinua De razón
<b>RADIO INTERNACIONAL NORMALIZADO RIN</b>	Forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina	Índice (fórmula)	Cuantitativa continua	De razón
<b>TIEMPO DE TROMBOPLASTINA</b>	Prueba que informa sobre normalidad o alteración en los niveles de los factores que intermienen en la vía intrínseca del mecanismo de coagulación (XII, XI, IX, VIII, X, V y I fibrinógeno)	Segundos	Cuantitativa continua	De Razón 1. Recién nacido prematuro 53.6 (27.5-79.4) 2. Recién nacido de término día de vida 1 38.7 (34.3-44.8) 3. Día de vida 3 36.3 (29.5-42.2) 4.1 mes- 1 año 39.3 (35.1-46.3) 5. 1 a 5 años 37.7 (33.6-43.8) 6. 6 a 10 años 37.3 (31.8-43.7) 7. 11 a 16 años 39.5 (33.9-46.1) 8. Adulto 33.2 (28.6-38.2)
<b>FIBRINOGENO ANTÍGENO</b>	Factor de coagulación (factor I) esencial para la formación del coágulo sanguíneo. Mide la cantidad de fibrinógeno en sangre.	g/L	Cuantitativa discreta	De razón: 1. Recién nacido prematuro 2.43 (1.5-3.73) 2. Recién nacido de término día de vida 1 2.8 (1.92-3.74) 3. Día de vida 3.3 (2.83-4.01) 4.1 mes- 1 año 2.42 (0.82-3.83) 5. 1 a 5 años 2.82 (1.62-4.01) 6. 6 a 10 años 3.04 (1.99-4.09) 7. 11 a 16 años 3.15 (2.12-4.33) 8. Adulto 4 (1-7)
<b>PRESENCIA DE HIPOGLUCEMIA</b>	Prueba de sangre tomada al azar por debajo de 60mg/dl.	Numérico menos de 60.	Cuantitativa	

### 5.9 ESTRATEGIA DE TRABAJO

Previo registro en la coordinación de investigación, se procederá a reconocer los expedientes clínicos que contengan la información, se recabaran los datos de las variables bajo estudio, se recaban en una pagina de Excel, se analizaran bajo el paquete estadístico S.P.S.S. y los resultados se presentarán en cuadros y gráficas.

Revisión de expedientes clínicos completos de pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Hepática Aguda en el Hospital para el Niño Poblano.

#### 5.10 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL DEL ESTUDIO:

Hospital para el Niño Poblano en el estado de Puebla, en el periodo del primero de septiembre del 2015 al primero de agosto del 2020

#### 5.11 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

\*Revisión de expedientes clínicos completos.

#### 5.12. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

\*La información se obtendrá de los expedientes electrónicos, con diagnóstico en el sistema de Insuficiencia Hepática aguda.

#### 5.15 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para variables cuantitativas se calcularán medidas de tendencia central y dispersión.  
Para las variables cualitativas se calcularán porcentajes.

#### 6.1 HUMANOS:

Médico residente investigador

Ingeniero en informática trabajador del departamento de sistemas en el HNP.

#### 6.2 MATERIALES

Expedientes clínicos

#### 6.3 FINANCIEROS

Ninguno

#### 6.4 TECNOLÓGICOS

Computadoras

#### 7. ASPECTOS ÉTICOS

Ley General de Salud

NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

11.3 En los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será un requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación.

#### 8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	MESES					
	MARZO- ABRIL 2020	MAYO- JUNIO 2020	JULIO- AGOSTO 2020	SEPTIEMBR E- DICIEMBRE 2020	ENERO- FEBRERO 2020	MARZO 2021
Identificación de expedientes						
Recolección de datos						
Análisis e interpretación						
Elaboración del informe						
Presentación						

## 9. RESULTADOS:

Se llevó a cabo la revisión de 55 expedientes electrónicos del Hospital para el Niño Poblano, con diagnóstico en el sistema de Insuficiencia Hepática Aguda, se descartaron 20 expedientes por no contar con los datos completos y por clasificarse como

Insuficiencia hepática secundario a Falla Orgánica Múltiple. Por lo que nuestro estudio abarca 35 expedientes completos, analizados con el programa estadístico IBM SPSS (Statistics Editor de datos), de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados:

La media de edad fue 48 meses (4 años), mediana de 36 meses (3 años), edad mínima 1 mes y máxima 190 meses (16 años).

Se encontró predominio en hombres (62.9%) sobre mujeres (37.1%).

No se encontró relación de acuerdo a la ciudad de origen y residencia, con el diagnóstico.

No se encontró asociación entre estado nutricional y mortalidad o severidad de patología; ya que el 76% fallecidos presentaba un estado nutricional normal.

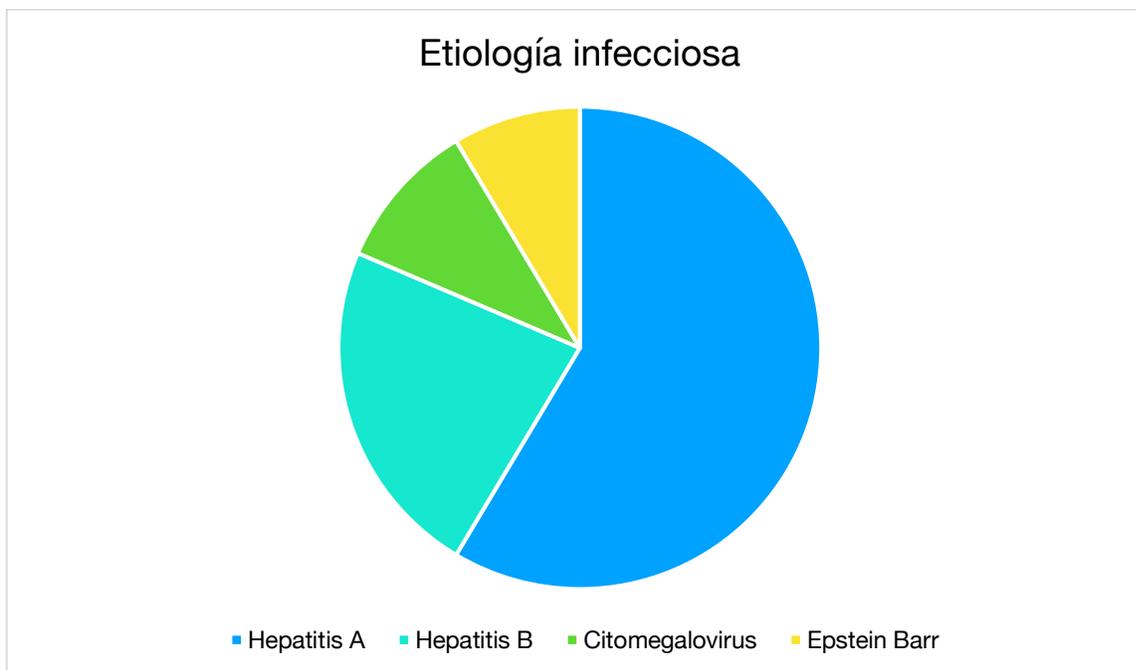
De los 35 pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda se encontró que en la mayoría de ellos no se identificó un diagnóstico etiológico, el principal diagnóstico fue de etiología infecciosa, seguido de etiología autoinmune, con menos frecuencia etiología toxicológica (hongos y medicamentos), metabólica y linfocitosis (Tabla 1).

Tabla 1. Porcentaje y frecuencia de etiología de insuficiencia hepática aguda.

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
	Desconocido	17	48.6
	Infeccioso	11	31.4
	Autoinmune	2	5.7
	Metabólico	1	2.9
	Toxicológico	1	2.9
	Linfocitosis	3	8.6

De los 11 casos identificados de causa infecciosa, se encontró como primer diagnóstico etiológico infeccioso en frecuencia, hepatitis A (54.5%), en segundo lugar hepatitis B (27.3%), tercero Citomegalovirus y Virus de Epstein Barr (1.9% cada uno). (Tabla 2).

### **Gráfica 1. Etiología infecciosa.**



Se realizó abordaje para hepatitis autoinmune, en 3 de los pacientes, en el que se descarta etiología infecciosa con serología negativa, y toxicológica por antecedentes al interrogatorio (sin perfil toxicológico), por lo que se solicitaron Anticuerpos anti-LKM, Anticuerpos antinucleares y anticuerpos Anti músculo liso en 5.8% de los pacientes, dos de estos resultaron positivos confirmando cambios histopatológicos en biopsia (infiltración de células plasmáticas y necrosis en sacabocados) y niveles de inmunoglobulina G elevados; los dos pacientes sobrevivieron y continuaron seguimiento por la consulta externa.

En dos de los 35 pacientes se solicitaron niveles de paracetamol en suero, obteniendo estos dos resultados negativos. Y en uno de los pacientes se confirmó el antecedente de consumo de hongos previo al inicio de cuadro clínico.

Para descartar falla hepática aguda por linfocitosis, se solicitó triglicéridos en suero en 26 de los 35 pacientes; niveles de ferritina en suero en 3 de los 35 pacientes y fibrinógeno en los 35 pacientes; se confirmó este diagnóstico en 3 pacientes, con aspirado de médula ósea.

De los 11 casos con etiología infecciosa, tan solo 2 recibieron vacuna contra hepatitis A, siendo otros virus los causales en estos casos del padecimiento. No se especifica en 4 de los pacientes la aplicación de vacuna contra Hepatitis A. De los 11 casos con etiología infecciosa, tan solo 2 recibieron vacuna contra hepatitis B, siendo otros virus los causales en estos casos del padecimiento. Y en 7 de los pacientes no se especifica la aplicación de Vacuna contra Hepatitis B.

De los 35 pacientes, 25 fallecieron, 6 pacientes solicitaron alta voluntaria por lo cual se desconoce desenlace y 4 pacientes presentaron mejoría (Tabla 2).

Tabla 2. Porcentaje y frecuencia de mortalidad por insuficiencia hepática.

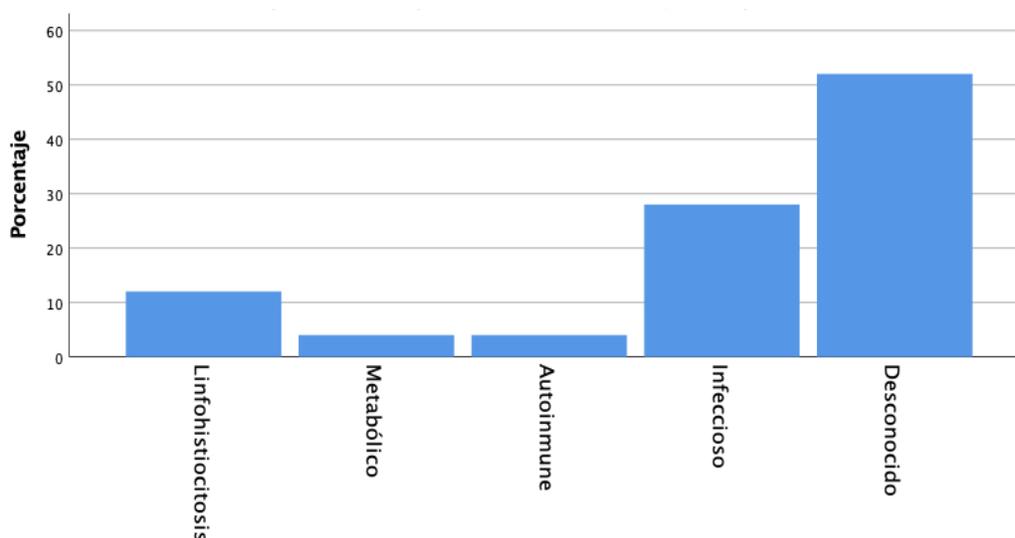
	Frecuencia	Porcentaje
Mejoría	4	11.4
Defunción	25	71.4
Desconocido	6	17.1

Se encontró mayor mortalidad asociada a etiología desconocida, posteriormente en pacientes con diagnóstico etiológico infeccioso. Sin embargo se observó peor pronóstico en pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis ya que falleció el 100% de los pacientes con este diagnóstico. Y se observó mortalidad del 50% en pacientes con falla hepática de etiología autoinmune. El único paciente on diagnóstico de falla hepática de etiología metabólica falleció (Tabla).

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de mortalidad de acuerdo a etiología.

Etiología	Frecuencia	Porcentaje
Linfohistiocitosis	3	12.0
Metabólico	1	4.0
Autoinmune	1	4.0
Infeccioso	7	28.0
Desconocido	13	52.0

**Gráfica 2. Diagnóstico etiológico de insuficiencia hepática aguda en pacientes fallecidos.**



Se encontró hepatomegalia en el 74% de los pacientes, sin asociarse a severidad o mortalidad de la patología. Se encontró esplenomegalia en el 5% de los pacientes, sin embargo no se encontró especificado en el 62.9% de los expedientes.

No se encontró asociación entre estado nutricional y mortalidad o severidad de patología; ya que el 76% fallecidos, eran eutróficos.

Se observó mayor mortalidad en pacientes con encefalopatía hepática grado III, y en segundo lugar encefalopatía hepática grado II y IV (Tabla 4).

**Tabla 4. Grado de encefalopatía en pacientes fallecidos.**

Grado de encefalopatía	Frecuencia	Porcentaje
Grado IV	4	16.0
Grado III	10	40.0
Grado II	4	16.0
Grado I	5	20.0
Ninguno	2	8.0

La presencia de hipoglucemia se observó en el 56% de los pacientes fallecidos y se asocio a mayor mortalidad.

En cuanto a los valores analíticos y el pronóstico de los pacientes se analizaron fibrinógeno, ALT, INR y TP.

En cuanto a niveles de fibrinógeno sérico, no se encontró una asociación entre un valor menor a 90mg/dl de fibrinógeno sérico y mortalidad, ya que en todos los pacientes se encontró un grado de hipofibrinogenemia pero sin asociarse a gravedad o mortalidad.

**Tabla 5. Presencia de hipofibrinogenemia asociado en los casos de defunción.**

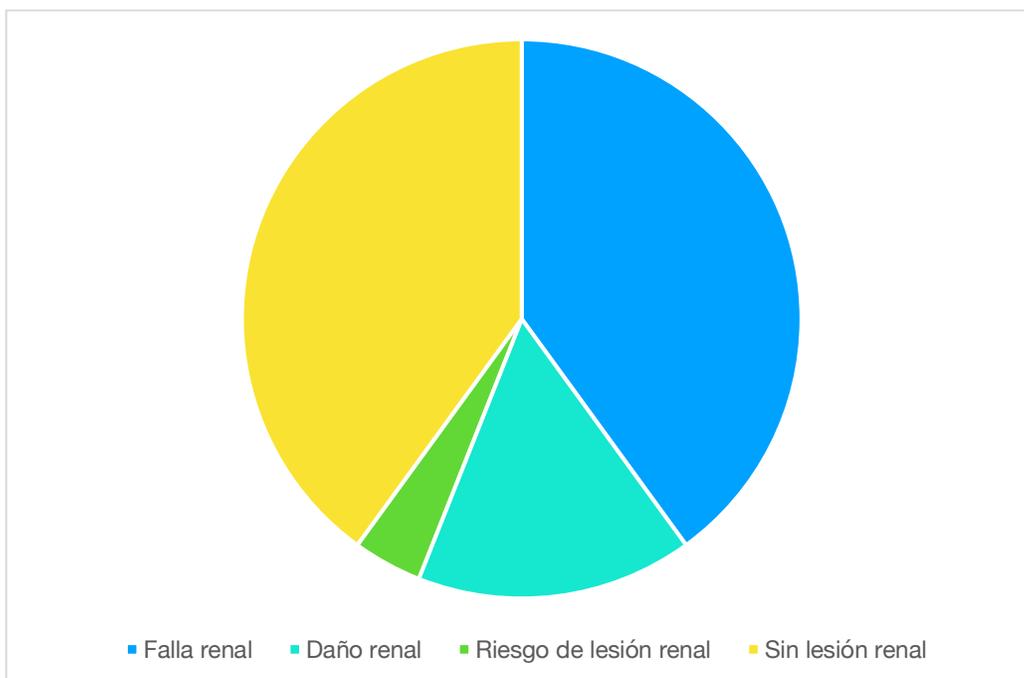
Valores de fibrinógeno	Frecuencia	Porcentaje
Mayor a 90mg/dl	18	72.0
Menores a 90mg/dl.	7	28.0

Si bien, al ingreso hospitalario, se encontró analíticamente elevación de enzimas hepáticas, se observó asociación de disminución de ALT con mortalidad, ya que de los pacientes quienes obtuvieron cifras menores a 180mg/dl de ALT, presentaron 66% de mortalidad.

Se encontró, mortalidad del 69.7% en pacientes con INR mayor a 4.

De los pacientes fallecidos, se encontró que 40% de ellos no presentó ningún grado de lesión renal, el 40% de ellos presentó falla renal aguda, y 16% de ellos presentaron daño renal agudo requiriendo tratamiento sustitutivo de la función renal, de acuerdo a la Escala de RIFLE (Gráfica 3).

**Gráfica 3. Grado de lesión renal en pacientes en pacientes fallecidos.**



En los pacientes fallecidos se observó TP mayor a 30 segundos a su ingreso, correspondiente al 70.4% de los pacientes finados.

## 10. DISCUSIÓN

En este estudio se encontró predominio de etiología infecciosa, como se reportó en 2009 por Montijo BE, de estas la más frecuente fue Hepatitis A y en segundo lugar Hepatitis B; en nuestra unidad se encontró que la mayoría de los pacientes falleció sin un diagnóstico etiológico establecido, por un abordaje diagnóstico incompleto; Mirta Ciocca en 2016 menciona que del 18 al 47% de las fallas hepáticas son de causa indeterminada dependiendo del centro y acceso a la realización de estudios etiológicos; y James E, et al, en 2018 menciona el diagnóstico no es determinado en el 50% de los casos.

Así también se ha mencionado, el incremento de casos secundarios a hepatitis autoinmune, Kathemann S, en 2015, Alemania, en un estudio con 30 pacientes se encontró que hasta 8 % de las fallas hepáticas fueron de etiología autoinmune; en 94% de nuestros pacientes, no se realizó el abordaje con anticuerpos para descartar esta etiología. En países en vías de desarrollo, la causa etiológica más común es toxicológica, principalmente por acetaminofén, siendo considerada la primera causa en otros países.

En cuanto el cuadro clínico y el pronóstico, se asoció la encefalopatía grado III (de acuerdo a la escala modificada para pacientes pediátricos), a mayor mortalidad.

En el estudio realizado en Alemania por Kathemann S, et al, no se encontró una relación entre aumento de creatinina y pronóstico; sin embargo, se encontró que de acuerdo a la

escala de RIFLE el 40% de los pacientes que falleció presentó falla renal y 16% de ellos requirió tratamiento sustitutivo de la función renal, por lo tanto, la lesión renal por escala de RIFLE si se asoció a mayor mortalidad.

Se asoció a mayor mortalidad, la presencia de TP mayor a 30 segundos, INR mayor a 2 al diagnóstico, y disminución de ALT menor a 180mg/dl. Se descartó asociación de mortalidad con hipofibrinogenemia.

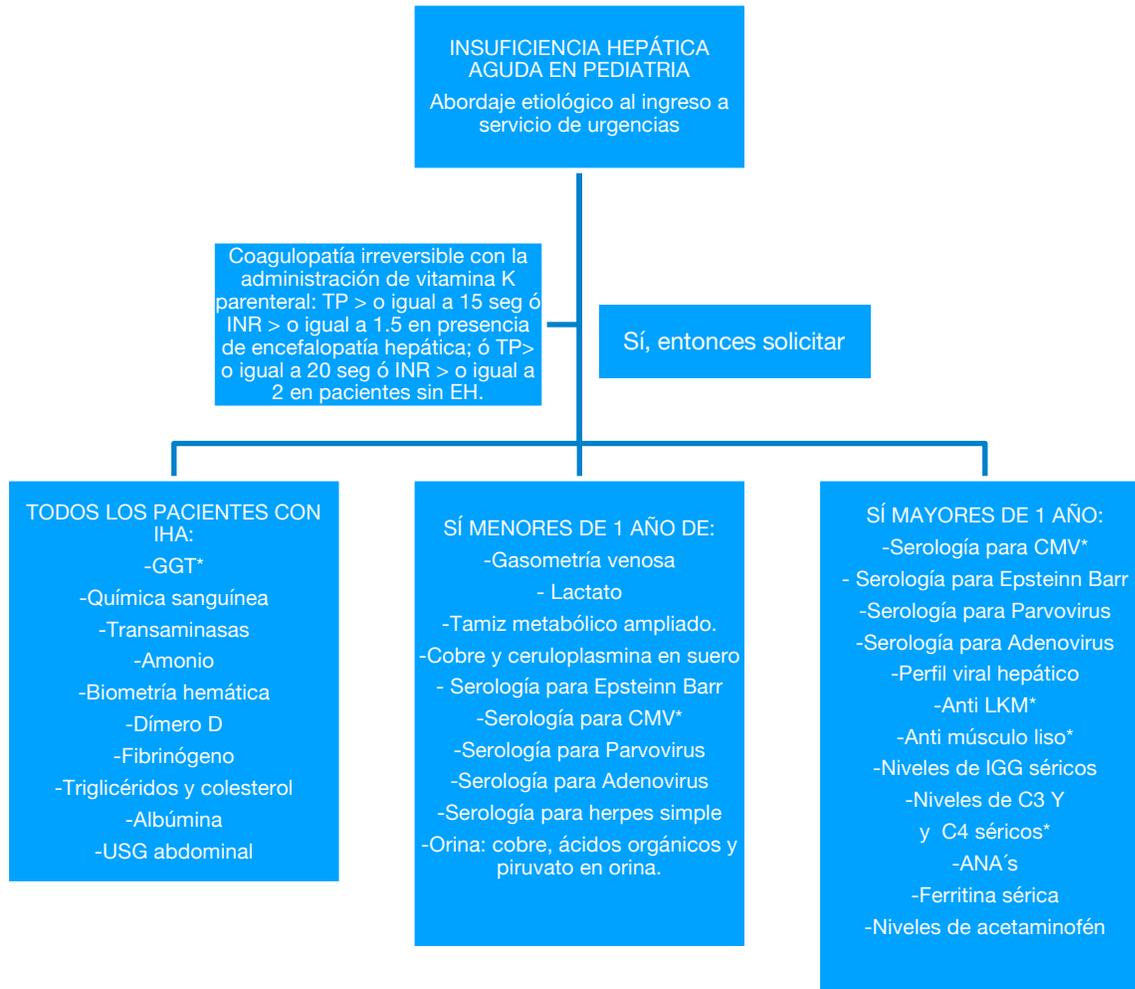
## 11. CONCLUSIÓN

Tal como se describe en la literatura internacional, en la mayoría de los pacientes con insuficiencia hepática aguda, el diagnóstico permanece desconocido. En nuestra población se pudo observar que gran parte de la causa, es el abordaje incompleto.

La etiología más común de los pacientes estudiados fue infecciosa, por hepatitis A y B; la mayoría de los pacientes falleció sin diagnóstico etiológico definitivo, por lo que se propone iniciar el abordaje de acuerdo a la edad del paciente y a incidencia de acuerdo a estudios en otros países, durante los primeros días de estancia hospitalaria. En niños lactantes habrá que descartar desde su ingreso etiologías metabólicas congénitas, en segundo lugar, etiología infecciosa. En pacientes escolares y preescolares habrá que abordar etiología infecciosa, autoinmune, toxicológicas y oncológicas. En pacientes adolescentes causas infecciosas, toxicológicas y autoinmunes.

El abordaje etiológico oportuno e inicial de los pacientes con insuficiencia hepática aguda es imperativa, dado que conocer la causa, mejora el pronóstico y mortalidad en los pacientes.

## 12. ANEXO



De acuerdo a lo que encontramos, en el estudio recomendamos realizar abordaje de acuerdo a grupo etario, desde su ingreso, abordando en recién nacidos y lactantes menores etiología infecciosa y metabólica. En niños mayores de 1 año enfatizar en realizar abordaje infeccioso y autoinmune desde el ingreso, ya que en este estudio, y otros estudios internacionales se ha encontrado aumento en incidencia de esta última etiología, su importancia detona en que es una de las causas reversibles, también consideramos tomar niveles de acetaminofén desde el ingreso, considerando que es una causa reversible. (GGT\* Gamma glutil transferasa, CMV\* Citomegalovirus\* Anti-LKM Anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón, Anti músculo liso\* anticuerpos anti músculo liso, ANA's Anticuerpos antinucleares, C3 y C4\* complemento C3 y C4)

## 12. REFERENCIAS.

- (1) Ciocca M, Costaguta A, Cuarterolo M, Delgado L, Garcete L, Godoy M. Pediatric acute liver failure. Working group of the Latinamerican Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016; 46(1): 52-70
- (2) Keeffe E. Insuficiencia hepática aguda. *Rev Gastroenterol Mex.* 2005; 70: 1,2005. 56-62.
- (3) Ortega LJ, Quintero BJ, Renter VL. Protocolo diagnóstico terapéutico Insuficiencia Hepática Aguda- Fallo hepático fulminante. Sociedad y fundación española de cuidados intensivos pediátricos (SECIP). 2013; 1-22.
- (4) Montijo BE, García L, Cervantes B, Ramírez M, Mata RN, Zárate MF. Etiología de hepatitis fulminante en niños. *Rev Enfer Infec Pediatr.* 2006;77:19-20.
- (5) Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute Liver Failure An Update. *Clin Liver Dis.* 2018; 22(4): 773-805,
- (6) Seema A, Bikkant BL. Metabolic Liver Diseases Presenting as Acute Liver Failure in Children. *Indian Pediatr.* 2016; 53 (8): 695-701.
- (7) Kathemann S, Bechmann LP, Sowa JP, Manka P, Dechene A, Gerner P. Etiology, outcome and prognostic factors of childhood acute liver failure in a German Single Center. *Ann Hepatol.* 2015; 14(5): 722-728.
- (8) Narkewicz MR, Dell Olio D, Karpen SJ, Murray KF, Schwarz K, Yazigi N. Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement. *J Pediatr* 2009; 155: 801-806.
- (9) Rajanayagam J, Coman D, Cartwright D, Lewindon PJ. Pediatric acute liver failure: etiology, outcomes, and the role of serial pediatric end-stage liver disease scores. *Pediatr Transplant.* 2013; 17: 362-368.
- (10) Whittington P, Alonso EM. Fulminant hepatitis and acute liver failure. In *disease of de liver and biliary system in children. Diseases of the liver and biliary system in children.* 2da edition. 2004; 7: 107-126.
- (11) Bucuvulas J, Yasigi N, Squires R Jr. Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 149-168.
- (12) Shanmugam NP, Dhawan A. Selection criteria for liver transplantation in paediatric acute liver failure: The saga continues. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 5-6.

- (13) Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poord F. Rifaximin treatment in Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081.
- (14)Ng VL, Li R, Loomes KM. Et al. Outcomes of children with and without hepatic encephalopathy from the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(3): 357-64.
- (15)Squires RH Jr. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 153-66.
- (16) Burdelski M. Liver transplantation in children. *Acta Paediatr.* 1994; 83:27-30.
- (17) Riordan SM, Williams R. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure and prognostic criteria in acute liver failure. *Sem Liver Dis.* 2003; 23: 203-15.
- (18) O'Grady JG, Alexander GJ, Thick M, et al. Outcome of orthotopic liver transplantation in the etiological and clinical variants of acute liver failure. *Q J Med* 1988; 69:817-24.
- (19)Maria C. Sanchez and Daniel E. D'Agostino. Pediatric End-stage Liver Disease Score in Acute Liver Failure to Asses Poor Prognosis. *JPGN.* Volume 54, Number 2, February 2012. 193.
- (20) Dhawan A Acute liver failure in childrien and adolescents. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 278-83.